

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Modificaciones del anion-gap en enfermos con gammapatía  
monoclonal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Jesús Ramírez Díaz-Bernardo**

**Madrid, 2015**

TP  
1980  
136

Jesús Ramirez Díaz-Bernardo



\* 5 3 0 9 8 5 4 1 1 0 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X - 53 - 002421 - 1

MODIFICACIONES DEL ANION-GAP EN ENFERMOS  
CON GAMMAPATIA MONOCLONAL

Departamento de Medicina Interna  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1980



BIBLIOTECA

© Jesús Ramírez Díaz-Bernardo  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1980  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-36520-1980

# **TESIS DOCTORAL**

**MODIFICACIONES DEL ANION-GAP EN  
ENFERMOS CON GAMMAPATIA MONOCLONAL**

**JESUS RAMIREZ DIAZ-BERNARDO**

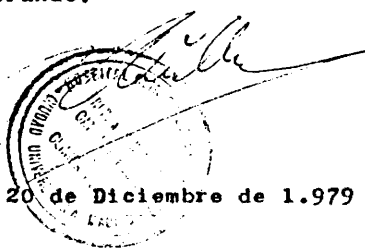
**1979**

f.a.

Amador Schüller Pérez, Catedrático de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid:

HACE CONSTAR y acredita, que la Tesis Doctoral " MODIFICACIONES DEL A-Gap EN ENFERMOS CON GAMMAPATIA MONOCLONAL", efectuada por D. Jesus Ramirez Díaz-Bernardo, ha sido realizada bajo mi dirección y estoy conforme con los métodos y técnicas empleados así como con los resultados obtenidos en la misma.

Todo el trabajo que se ha hecho en esta Tesis Doctoral, ha sido personalmente ejecutado por el doctorando.

  
Madrid 20 de Diciembre de 1.979

Fdo.: Prof. A. Schüller.

**A mi mujer.**

**A mis hijos.**

### AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y enseñanza de muchas personas, que en estos momentos queremos recordar.

A los pacientes, motivo de nuestra labor clínica diaria por su continua colaboración y estímulo.

Al Profesos Schüller, mi director de tesis, quién en todo momento supo encontrar tiempo en su Cátedra del Hospital Clínico para orientarnos con su habitual maestría y sencillez en la colaboración de la presente tesis.

Al Servicio de Analisis Clínicos de la Ciudad Sanitaria "12 de Octubre", en la persona de los Drs., A. Martinez y Hontoria, por su inestimable colaboración.

Al Servicio de Hematología, de la Ciudad Sanitaria - "12 de Octubre", en la persona de su Jefe el Dr. Montero y cols por su inestimable colaboración.

Al Dr. Palacios Perez-Medel, por su compañerismo y entrega absoluta a mi persona, sirviendome continuamente de estímulo y superación.

A todos los compañeros del Departamento de Medicina Interna de la Ciudad Sanitaria "12 de Octubre", por su ejemplar colaboración y espíritu de compañerismo.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA.

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA.

Prof. Dr. Amador Schüller Pérez

MODIFICACIONES DEL A-Gap EN ENFERMOS CON GAMMAPATIA MONOCLONAL.

Trabajo para optar al grado de Doctor  
en Medicina y Cirugia.

Presenta:

D. Jesús Ramirez Diaz-Bernardo.

Madrid, 1.979





## I N D I C E

### PRIMERA PARTE

	<u>PAG.</u>
I.- JUSTIFICACION. ....	1
II.- INTRODUCCION .....	4
III.- BASES Y FUNDAMENTOS DE LAS INMUNO - GLOBULINAS. ....	11
1) Estructura de las inmunoglobuli-- nas . ....	12
1 a) Clases y subclases .....	15
1 b) Biosíntesis de las inmunoglo bulinas .....	32
1 c) Ensamblado y secreción de - las inmunoglobulinas .....	37
1 d) Desórdenes en la biosíntesis de las inmunoglobulinas ....	42
1 e) Metabolismo de las inmunoglo bulinas .....	43
IV.- GAMMAPATIAS MONOCLONALES. ....	46
1) Concepto .....	47
2) Análisis de los métodos de la- boratorio utilizados para el - estudio de las gammapatias mo- noclonales .....	49
2.a) Electroforesis del suero.	51
2.b) Inmuno-electroforesis del suero .....	55

2.c) Inmunodifusión radial .....	58
2.d) Inmunofijación .....	59
2.e) Viscosimetría sérica .....	59
2.f) Crioglobulinas .....	60
2.g) Piroglobulinas .....	61
2.h) Test de SIA .....	61
2.i) Electroforesis e inmunoelectroforesis de orina .....	62

3) Clasificación de las gammapatías monoclonales .....	68
--	----

V.- EXPERIMENTACIÓN ANIMAL EN EL ESTUDIO DE LAS - GAMMAPATÍAS MONOCLONALES .....	80
---	----

APORTACION PERSONAL

	<u>PAG.</u>
VI.- HIPOTESIS DEL TRABAJO .....	83
VII.- MATERIAL .....	89
VIII.- METODOS .....	92
1) Electroforesis del suero .....	93
2) Inmunoelectroforesis del suero.	93
3) Inmunodifusión radial. Nefelome tria .....	94
4) Calcio sérico .....	95
5) Creatinina sérica .....	96
6) Sodio plasmático .....	96
7) Cloro plasmático .....	97
8) Bicarbonato plasmático .....	98
9) Viscosimetria sérica .....	99
10) A-Gap calculado .....	99
11) Metodica estadística .....	99
IX.- RESULTADOS.....	101
1) En el Mieloma Múltiple .....	117
2) En la macroglobulinemia de W. .	123
3) En los sindromes linfoprolifera tivos con paraproteína .....	130
4) En la amiloidosis primaria ....	135
5) En las gammopatías monoclonales secundarias a neoplasias no re- ticulares .....	141

6) En las gammopatias monoclonales de signi ficación desconocida .....	146
7) Resultados estadisticos .....	151
<b>X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>155</b>
a) En el Mieloma Múltiple IgG .....	156
b) En el Mieloma Múltiple IgA .....	162
c) En el Mieloma Múltiple IgD .....	165
d) En el Mieloma no secretor .....	166
e) En el Mieloma de cadenas ligeras .....	167
f) En la enfermedad de cadena pesada alfa .	168
g) En la macroglobulina de W. ....	170
h) En los sindromes linfoproliferativos con paraproteína .....	173
i) En la amiloidosis primaria .....	175
j) En las gammopatias monoclonales secunda- rias a neoplasias no reticulares .....	177
k) En las gammopatias monoclonales de signi ficación desconocida .....	180
<b>XI.- CONCLUSIONES .....</b>	<b>183</b>
<b>XII.- BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>188</b>

I.- JUSTIFICACION

## **I.- JUSTIFICACION.-**

Se conoce desde fecha reciente la alteración inducida en el A-Gap ante la presencia en el suero de una paraproteína monoclonal y no, ante la existencia de un aumento difuso (policlonal) de las inmunoglobulinas. Este hallazgo, vino a demostrar la relación existente entre la presencia de una paraproteína monoclonal en el suero y el descenso del A-Gap en los enfermos estudiados. Analizando los trabajos que iremos citando a lo largo del desarrollo de la presente tesis, podemos resumir que:

- 1) está poco estudiado, ya que no existe una serie amplia de enfermos con gammapatía monoclonal en los que se ha realizado de forma sistemática estudio del A-Gap.
- 2) no está relacionado el descenso del A-Gap con el tipo de inmunoglobulina presente en el suero.
- 3) tampoco está relacionado el grado de descenso del A-Gap con la cuantificación de la inmunoglobulina presente en el suero.
- 4) no está estudiada la posible correlación entre el descenso del A-Gap y los niveles plasmáticos de sodio y cloro.
- 5) no hemos encontrado referencias bibliográficas que hagan mención al estudio del A-Gap en la macroglobulinemia de W.
- 6) así mismo, intentamos correlacionar en los enfermos con macroglobulinemia de W. el posible descenso del A-Gap con los niveles de paraproteína IgM en el suero.
- 7) de la misma forma intentamos correlacionar el descenso del A-Gap con los niveles plasmáticos de sodio y de cloro en los enfermos con macroglobulinemia de W.

Así pues, el estudio de una amplia serie de enfermos con gammopatía monoclonal ( 110 casos), y su relación con las modificaciones inducidas en el A-Gap son analizadas.

Hemos valorado de forma sistemática los siguientes parámetros:

- Albúmina sérica.
- Calcio sérico.
- Creatinina sérica.
- Aclaramiento de creatinina.
- Cuantificación de las inmunoglobulinas séricas.
- Niveles de sodio plasmático.
- Niveles de cloro plasmático.
- Niveles de bicarbonato plasmático.
- A-Gap calculado.

En todos los pacientes estudiados se realizó electroforesis en sangre y orina e inmunoelectroforesis en sangre y orina, siendo por tanto ésta, la base de la presente tesis doctoral.



II.- INTRODUCTION

## INTRODUCCION

La introducción de procedimientos automatizados para la determinación de rutina de los electrolitos del suero, requiere que todos los médicos sean capaces de interpretar correctamente tales datos. Dentro de ello, debemos ser capaces de reconocer y tratar los disturbios más evidentes, aunque siempre queda un número de casos de diagnóstico más complicado que deben ser investigados para confirmar el diagnóstico auténtico de la enfermedad y el tratamiento del paciente. El Anion Gap (A-Gap) representa uno de estos hallazgos. Este, está derivado de los electrolitos del suero y es un índice importante del estado ácido-base, con un valor esencial para detectar la presencia de algunas enfermedades potencialmente fatales. El A-Gap, representa a los aniones, distintos del cloro ó bicarbonato, que contrabalancean la carga positiva del Sodio. Su valor normal es 14 mEq/l. Un A-Gap elevado aparece en ciertas acidosis metabólicas como el resultado del reemplazamiento del bicarbonato por aniones distintos del cloro. Un A-Gap descendido ó negativo puede teóricamente ocurrir cuando cationes adicionales (1) distintos al Sodio causan la retención de cloro y/o bicarbonato adicional. Ha sido postulado recientemente que un A-Gap descendido ó negativo, puede encontrarse en algunos pacientes con Mieloma Múltiple, siendo ello debido a la presencia de proteínas mielomatosas cargadas positivamente (catiónicas) (1), (2). La significación del A-Gap en la acidosis metabólica está bien reconocida (3). Un A-Gap normal generalmente representa un acidosis metabólica hiperclorémica, mientras que un A-Gap aumentado debe conducir a la investigación de enfermedades que producen retención de aniones distintos al cloro (insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, acidosis láctica y otras).

El Sodio y el Potasio del suero son representativos de los cationes del fluido extracelular y de hecho, constituyen el 95% de todos los cationes presentes. El cloro y el bicarbonato, que son los constituyentes aniónicos representan solo el 85% de los aniones del fluido extracelular. Es evidente por ello, que la suma de los aniones medidos no puede contrabalancear la suma de los cationes medidos. Esta diferencia en mEq/l es denominada A-Gap. El valor medio normal para el A-Gap es de  $12,4 \pm 2$  mEq/l (4). Se sabe, que todas las cargas positivas deben ser neutralizadas por un número igual de cargas negativas. Ello, confirma claramente, como es conocido, que el A-Gap indica, que otros aniones distintos al cloro y bicarbonato, deben estar presentes para contrarrestar la carga positiva combinada del Sodio y del Potasio. Dado que sólo 130 de los 145 mEq/l de cargas positivas combinadas de Sodio y Potasio son neutralizadas por el Cloro y el bicarbonato, los 15 mEq/l restantes de carga negativa deben ser conceptuados como proteína, sulfatos, fosfatos, etc., que está presentes en el fluido extracelular (5). El cálculo del A-Gap se realiza mediante la siguiente fórmula:  $Na - (Cl + CO_3H)$ .

Gran número de desordenes potencialmente fatales están caracterizados por un descenso del A-Gap. La adición neta de agua al espacio extracelular puede de hecho diluir todos los electrolitos del suero a la misma intensidad. Los estados dilucionales agudos resultan en un descenso del Sodio, Cloro y Bicarbonato equivalente y el A-Gap puede descender. De aquí, que una hemodilución al 20% la cual, descende el Sodio sérico a 112 mEq/l desde 140 mEq/l, puede descender el A-Gap de 12 a 10 mEq/l. De cualquier forma, dado que en estos estados dilucionales se produce un descenso equivalente del cloro y del bicarbonato, el descenso del A-Gap es tan pequeño en caso de producirse que no tiene ninguna transcendencia clínica.

A, pH sérico normal todas las proteínas del suero son a

niones y por ello contrabalancean una porción de la carga positiva del Sodio. La albúmina que es la proteína más abundante del suero, contiene una carga de densidad relativamente alta ( 18 - cargas por MOL ) y consecuentemente ha sido mostrado que es la responsable para aproximadamente el 75% del A-Gap normal (5). En los estados de retención de Sodio e hipoalbuminémicos, tales como cirrosis y nefrosis, el reemplazamiento del anion no medible - (albúmina) con los aniones medibles ( cloro y/o bicarbonato ), - pueden causar un descenso en el A-Gap. Gamble y cols (5); investigaron el A-Gap en un gran número de enfermos y encontraron que estaba descendido en un paciente con nefrosis. Posteriormente - Rascoff y cols, estudiaron el A-Gap en 15 enfermos con Síndrome Nefrótico Idiopático y encontraron que el A-Gap fué de  $10,6 \pm 0,8$  mEq/l, el cual fué significativamente más bajo que el encontrado en los controles (  $12,4 \pm 0,4$  mEq/l ).

Los pacientes hipernatrémicos y deshidratados a menudo tienen una acidosis láctica asociada, debida a pobre perfusión tisular. Este problema deberá ser tenido en cuenta cuando el Sodio sérico  $> 170$  mEq/l. Cuando existe pérdida de agua, la concentración sérica del cloro y del bicarbonato pueden aumentar -- junto a la del Sodio. Ante todo estado hipernatrémico es necesario diferenciar dos situaciones distintas:

Sodio sérico  $> 170$  mEq/l: en este estadio existe deshidratación severa hipertónica con mala perfusión tisular e hipoxia con aumento del ácido láctico, acidosis láctica y aumento del A-Gap (3).

Sodio sérico  $< 170$  mEq/l: en este estadio se llega a esta situación tras deshidratación por pérdida de agua. Al mismo tiempo que aumentan los niveles de Sodio, ascienden también el Cloro y el Bicarbonato y esto se traduce en un descenso del A-Gap (3).

En los estados de hiperviscosidad, la determinación del Sodio del suero puede ser falsamente baja, pudiéndose reducir falsamente el A-Gap calculado.

El error en la medición del Sodio es proporcional al nivel de hiperviscosidad. El error puede ser tan grande como de 40 mEq/l en situaciones con hiperviscosidad severa (6). Por ello, ante el hallazgo de una hiponatremia severa y un A-Gap descendido, puede ser el primer signo de la presencia de estado de hiperviscosidad en un enfermo con Mieloma Múltiple ó con una Macroglobulinemia.

El Bromo, interfiere con la determinación analítica del Cloro en los exámenes rutinarios, dando lugar, a un valor muy elevado del Cloro junto con valor inmodificados de Sodio y Bicarbonato, por lo que el A-Gap desciende llamativamente (7). Los A-Gap más bajos vistos en clínica son debidos a intoxicación por Bromo. Para evitar esta situación, hay que emplear un método analítico distinto para la terminación del Cloro (8),(9), que es la medición tetramétrica del Cloro, con la cual se vé que el A-Gap permanece inmodificado; con lo que demuestre, que es un descenso artefactario del A-Gap. Un A-Gap de 0-6 mEq/l junto a sintomatología achacable a intoxicación por Bromo es de gran valor diagnóstico como sospecha de Bromismo.

Todo agente que produce Cloruresis, produce también Bromuresis, - por ello, los potentes diuréticos, tales como la Furosemina y el Acido Etaoínico, son muy útiles en el tratamiento del Bromismo.

De las anormalidades electrolíticas descritas en el Mieloma Múltiple la hiponatremia es quizás la más frecuente (2). El descenso del Sodio es debido al desplazamiento del agua conteniendo Sodio del suero por la Paraproteína presente en el suero de estos enfermos, como consecuencia de esto, cada litro de suero contiene más soluto (proteína) y menos agua, conduciendo por tanto a una disminución del Sodio por cada litro.

Varios investigadores, han llamado la atención sobre el hallazgo de una depresión desproporcionada del Sodio en relación con el Cloro y el Bicarbonato (2). Esto en la actualidad puede ser identificado como un descenso del A-Gap.

Recientemente, Murray y cols. (4) objetivaron en 50 enfermos afectados de Mieloma Múltiple un descenso del A-Gap significativamente inferior que en el grupo de control analizado. Es probable, - que la Paraproteína y no la hipergammaglobulinemia sea la responsable de este descenso del A-Gap. Estos autores, midieron la carga en las proteínas circulares, demostrando que la Paraproteína es un CATION con carga positiva, deduciendo, que estos CATIONES no medidos pueden resultar en la retención de Aniones medidos y por ello ser ésta la causa del descenso del A-Gap. Debido a este hallazgo - un descenso del A-Gap, puede servir como medio diagnóstico en el Mieloma Múltiple (3) (4) (10) (11) (12). De la misma manera, Mitchell J. y cols. (13) describen un descenso del A-Gap en enfermos con Gammopatía Monoclonal de significación desconocida, responsabi

lizando del descenso del A-Gap a la Paraproteína con carga netamente catiónica presente en el suero de estos enfermos. En una reciente revisión de Rascoff y cols, 20 pacientes efectos de Sarcoidosis con hiperglobulinemia difusa policlonal tenían un A-Gap dentro de los límites de la normalidad, lo que demuestra que es la Paraproteína y no la hiperglobulinemia difusa policlonal la responsable del descenso del A-Gap.

El Sodio del suero es el único catión incluido en el cálculo del A-Gap, los otros cationes del suero son omitidos porque -- existen en pequeña cantidad y en concentración estable. Sin embargo, cuando existe un marcado aumento en alguno de estos cationes el A-Gap puede alterarse. Debemos señalar que únicamente cambios que ponen en peligro la vida del paciente pueden alterar el A-Gap.

Para que la hipercalcemia reduzca el A-Gap en cifras inferiores a 10 mEq/l, el calcio sérico debe aumentar por encima de 10 mEq/l (normal 5 mEq/l); esto representa valores tan increíblemente altos como 30 mgrs% (3). Similares consideraciones pueden ser hechas para el Magnesio. Moders y cols. (14)., describieron un paciente con hipermagnesiemia severa y profunda hipotensión en el que se demostró una acidosis láctica. En este paciente, a pesar de la acidosis metabólica el A-Gap permaneció normal, lo que retrospectivamente sugiere la posibilidad de hipermagnesiemia con A-Gap descendido.

El Carbonato de Litio es usado en el tratamiento de desordenes afectivos. Los niveles séricos terapéuticos son de 1 mEq/l. La intoxicación crónica, se asocia con niveles por encima de 3 mEq/l. Estos valores, no afectan el A-Gap, sin embargo, la ingestión masiva aguda de carbonato de litio puede descender el A-Gap por un mecanismo idéntico al descrito anteriormente para la hipercalcemia e hipermagnesiemia (3).

**III.- BASES Y FUNDAMENTOS**

**DE LAS**

**INMUNOGLOBULINAS**



### 1.- ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS.-

El sistema inmunitario está integrado por dos componentes principales: La inmunidad celular y la inmunidad humoral. Estos componentes se desarrollan a lo largo de vías de diferenciación separadas pero interrelacionadas, donde intervienen diversos tipos de células y tejidos. El linfocito es la célula central en inmunología. Los estudios de diversos marcadores sobre la membrana de los linfocitos y sus actividades funcionales han permitido la identificación de dos poblaciones principales de linfocitos denominadas como linfocitos T y B. Aunque representan poblaciones separadas, estudios recientes han demostrado diversos campos de cooperación entre los linfocitos T. y los linfocitos B. . Los linfocitos T. son llamados así porque derivan del timo ó son influidos por él durante su desarrollo. Las células son responsables de diversas funciones en la inmunidad celular, incluyendo la reactividad cutánea retardada, la defensa - contra ciertos microorganismos como hongos, bacterias patógenas intracelulares, poxvirus, etc., el rechazo inmunitario y la inmunidad antitumoral.

Los linfocitos B. son así denominados debido a que se desarrollan en la bolsa de Fabricio en las aves y en la médula ósea - de algunas especies animales, quizás incluyendo la humana. Los linfocitos B. y su progenie, las células plasmáticas son las responsables de las funciones de la inmunidad humoral. Esta última es expresada a través de la producción de proteínas plasmáticas circulantes denominadas anticuerpos ó inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas son las moléculas proteicas que portan actividad de anticuerpos, es decir, la propiedad de combinarse específicamente con la sustancia que provocó su formación (antígeno).

Con la posible excepción de los anticuerpos naturales, -- los anticuerpos se originan como respuesta a las sustancias extrañas introducidas en el organismo. Las inmunoglobulinas comprenden un grupo de proteínas que constituyen el 20% de las proteínas plasmáticas totales. En la electroforesis del suero, la mayoría de las inmunoglobulinas emigran a la zona designada como gammaglobulina, pero también se encuentran cantidades significativas en la zona de las betaglobulinas. Poblaciones diferentes de inmunoglobulinas se hallan también en proporción variable en los líquidos extravasculares, en las secreciones exocrinas y sobre la superficie de algunos linfocitos. Las actividades biológicas de las inmunoglobulinas, solo pueden ser entendidas sobre la base del conocimiento de su estructura.

Las inmunoglobulinas son glucoproteínas compuestas de -- 82-96% de polipéptidos y de 4-18% de carbohidratos. El componente polipeptídico posee casi todas las propiedades biológicas asociadas con las moléculas de anticuerpos. Las moléculas de anticuerpos son altamente heterogeneas como puede demostrarse con el análisis serológico ( es decir, antigénico), electroforético y del orden de sucesión de los aminoácidos. Esta heterogeneidad, dificultó los estudios iniciales de su estructura. Dos descubrimientos mayores fueron introducidos durante el periodo del estudio estructural detallado de los anticuerpos. El primero de ellos, fué el descubrimiento de que las enzimas podrían ser empleadas para digerir las moléculas de inmunoglobulinas y transformarlas en componentes más pequeños. El segundo de ellos fué la verificación de que la proteína electroforéticamente homogénea encontrada en el suero y en la orina de un paciente con Mieloma Múltiple estaba relacionada con las inmunoglobulinas normales.

Se encontró que esa proteína del Mieloma tenía una estructura homogénea. También fué denominada proteína monoclonal, ya que era sintetizada por un solo clono de células plasmáticas malignas. Nuestro conocimiento actual de la estructura de las inmunoglobulinas está basado primordialmente en los estudios de las proteínas monoclonales.

Cada inmunoglobulina contiene una unidad básica ó monómero que comprende cuatro cadenas polipeptídicas. ( fig.1). En 1.959, Porter (15), empleó la enzima proteolítica papina para desdoblar la inmunoglobulina G del conejo en fragmentos que retenían su actividad biológica. Edelman, demostró que las moléculas de inmunoglobulina G ( IgG) podían ser separadas en las cadenas componentes H y L - después de la reducción de los enlaces disulfuro con mercaptoetanol . Estos estudios establecieron un modelo de cuatro cadenas para la -- IgG. Subsiguientemente se ha demostrado que todas las inmunoglobulinas normales tienen esta estructura básica. Cada unidad básica, tiene una región de bisagra, localizada en la mitad de las cadenas --- gamma, alfa, y probablemente de las cadenas delta, y cerca de la mitad de las cadenas mu y epsilon. En la unidad básica de cuatro cadenas es flexible en la región de la bisagra, en la cual abunda la -- prolina y está más expuesta y es más vulnerable al desdoblamiento -- por las enzimas proteolíticas. La digestión por la papaína de la -- IgG del conejo y de la IgG<sub>1</sub> humana produjo dos fragmentos Fab y un fragmento Fc. Cada fragmento Fab retiene la actividad fijadora de -- antígenos y es capaz de fijar un determinante antigénico. Por otra parte, el fragmento Fc retiene la mayor parte de las otras funciones, biológicas, incluyendo la fijación del complemento, transferencia placentaria, anafilaxis cutánea pasiva, catabolismo, etc.. En -- condiciones apropiadas, muchas otras enzimas (pepsina y tripsina) y

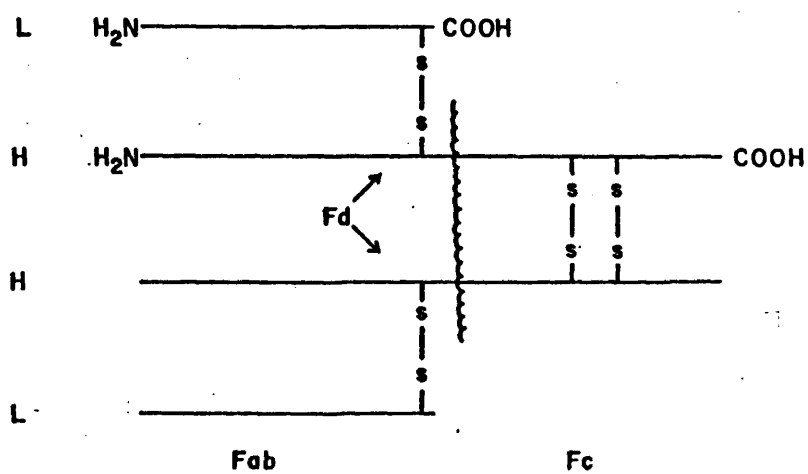


FIG. 1.- REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA MOLECULA DE IgG.

TOMADO DE KYLE R.A.: INMUNOGLOBULINS AND SYNDROMES ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHIES IN TICE'S PRACTICE OF MEDICINE, VOL.1 CHAP.48, 1977

sustancias químicas (bromuro de cianógeno), son también capaces - de desdoblar las inmunoglobulinas en la región de la bisagra produciendo dos fragmentos Fab y un fragmento Fc. Es importante señalar que aunque todas las inmunoglobulinas, poseen las características - unidas básicas de cuatro cadenas, ocasionalmente se han observado - inmunoglobulinas anormales que son derivadas de su estructura general. Estas inmunoglobulinas anormales incluyen la proteína de Bence-Jones que consta de cadenas L, la enfermedad de cadenas pesadas H - que se compone de cadenas H incompletas y en raras ocasiones de cadenas L. incompletas.

## 2.- CLASES Y SUBCLASES DE INMUNOGLOBULINAS.-

Los determinados antigénicos de las diversas cadenas pesadas (H) y ligeras (L) de las diferentes inmunoglobulinas se pueden identificar usando antisueros monoespecíficos para las inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas se clasifican en clases y subclases - de acuerdo con las diferencias antigénicas de las regiones constantes de las cadenas H. (cuadro 1). En forma semejante, las cadenas L. se clasifican en tipos Kappa y Lambda, los subtipos de las cadenas L. han sido identificados ocasionalmente en ciertas especies por - métodos serológicos ó bioquímicos.

Cinco clases (16) de inmunoglobulinas han sido descritas en el hombre. Las cadenas H, antigenicamente diferentes son designadas como  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ , correspondiendo a las clases de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE respectivamente. La mayor parte de estas clases de inmunoglobulinas se han subdividido en subclases.

Igs	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
SINONIMIAS	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ $\gamma G$	$\beta_2, \beta_2A$ $\gamma_1A, \gamma A$	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ $\beta_2M, \gamma_1M$ $\gamma M$	$\gamma D$	$\gamma E$
CADENAS PESADAS	Gamma ( $\gamma$ )	Alpha ( $\alpha$ )	Mu ( $\mu$ )	Delta ( $\delta$ )	Epsilon ( $\epsilon$ )
CLASES Y SUBCLASES	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> IgG <sub>3</sub> , IgG <sub>4</sub>	IgA <sub>1</sub> , IgA <sub>2</sub>	IgM <sub>1</sub> , IgM <sub>2</sub>	?JA+LA	
CADENAS LIGERAS	K	K	K	K	K
TIPOS	$\lambda$	$\lambda$	$\lambda$	$\lambda$	$\lambda$
FORMULA MOLECULAR	$\gamma_2 \lambda_2$ $\gamma_2 K_2$	$\alpha_2 \lambda_2^+$ $\alpha_2 K_2^+$	$(\mu_2 \lambda_2)^5$ $(\mu_2 K_2)^5$	$\delta_2 \lambda_2$ $\delta_2 K_2$	$\epsilon_2 \lambda_2$ $\epsilon_2 K_2$
NOMENCLATURA	IgGK IgG $\lambda$	IgAK IgA $\lambda$	IgMK IgM $\lambda$	IgDK IgD $\lambda$	IgEK IgE $\lambda$

CLASIFICACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS.  
 † PUEDEN FORMAR POLIMEROS.

TOMADO DE KYLE R.A :INMUNOGLOBULINS AND SYNDROMES  
 ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHIES IN TICE'S  
 PRACTICE OF MEDICINE, VOL.1 CHAP.48, 1977.

Por ejemplo, las moléculas humanas de IgG se dividen en cuatro subclases ( cuadro 2 ), a saber IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, e IgG<sub>4</sub>, caracterizadas por las cadenas H $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ , respectivamente. De manera semejante han sido definidas claramente dos subclases de IgA, a saber: IgA<sub>1</sub>, e IgA<sub>2</sub>, que se caracterizan por las cadenas H $\alpha_1, \alpha_2$ , respectivamente. Los estudios preliminares mediante el mapeo de peptidos y la actividad de fijación del complemento, indican la existencia de cuando menos dos subclases de IgM, a saber: IgM<sub>1</sub> e IgM<sub>2</sub>, que se caracterizan por las cadenas H $\mu_1, \mu_2$ , respectivamente.

#### IgG.-

En los adultos normales, la IgG humana constituye aproximadamente el 75% del total de las inmunoglobulinas del suero. Dentro de las clases de IgG, las concentraciones relativas de las cuatro subclases son aproximadamente como sigue: IgG<sub>1</sub> 60-70%, IgG<sub>2</sub> 14-20%, IgG<sub>3</sub> 4-8%, e IgG<sub>4</sub> 2-6%. Estas cifras, varían algo de individuo a individuo y se correlacionan con la presencia de ciertos marcadores alotípicos de la región constante ( C ) de la cadena H. Por lo tanto, la capacidad de un determinado individuo para producir anticuerpos de una u otra subclase IgG puede estar bajo control genético. Tiene un peso molecular de 150.000 y un coeficiente de sedimentación de 6-7S (cuadro 3.). A un pH alcalino ( pH 8,6 ), la IgG posee la movilidad electroforética más lenta de todas las proteínas principales del suero, exceptuando al componente C 1 q del sistema del complemento. Esta propiedad facilita el aislamiento de IgG mediante cromatografía de intercambio iónico en las columnas de dietilaminoetilcelulosa.

# SUBCLASES DE IgG

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
NORMAL % DE IgG	64-70	23-28	4-7	3-4
Mgr/dl.	8,1	3,6	0,7	0,4
P. MOLECULAR	54.200	54.200	60.950	54.200
T $\frac{1}{2}$ DIAS	21	21	7,8	21
MARCADORES DE LINFOCITOS	SI	NO	SI	NO
REACCION CON LA PROTEINA A DEL ESTAFILOCOCO	SI	SI	NO	SI

TOMADO DE KYLE R.A.: MAYO CLIN. PROC., NOV. 1978



CUADRO N°3

CUADRO N°3

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
MOVILIDAD ELECTROFORETICA	$\gamma$ $\delta$ $\alpha_2$	$\gamma$ $\delta$ $\beta$	$\gamma$	$\gamma$ $\delta$ $\beta$	$\gamma$ $\delta$ $\beta$
COEFICIENTE DE SEDIMENTACION	6,75	7-155 <sup>+</sup>	195 (76, 225, 355)	75	85
PESO MOLECULAR	150.000	170.000 500.000 <sup>+</sup>	900.000	180.000	200.000
CARBOHIDRATOS %	2,6	5-10	9,8	10-12	11
VIDA MEDIA (Días)	23	5,8	5,1	2,8	2,3
CONCENTRACION SERICA mgr/100ml	1.000	200	120	3	0,05
INMUNOGLOBULINA TOTAL EN EL SUERO EN %	74	21	5	0,2	0,002
POOL EN EL ESPACIO INTRAVASCULAR %	45	42	76	75	51
POOL INTRAVASCULAR CATABOLIZADO/Día %	6,7	25	18	37	89
SINTESIS NORMAL EN mgr/Kg/Día	33	24	6,7	0,4	0,02
FIJACION DEL COMPLEMENTO	SI	NO	SI	NO	NO
TRANSFERENCIA PLACENTARIA	SI	NO	NO	NO	NO

PROPIEDADES DE LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS.

TOMADO DE KYLE R.A., BIEGER R.C., GLEICH G.L. : DIAGNOSIS OF SYNDROMES ASSOCIATED WITH HYPERGLOBULINEMIA. MED. CLIN. NORTH. AM. 54 :918, 1970

Algunos anticuerpos frente a bacterias y virus son de la clase IgG. Agentes reductores tales como el mercaptoetanol rompen los enlaces disulfuro de las cadenas polipeptídicas de la IgG. Si la proteína reducida es alquilada con iodoacetamida y fraccionada en un solvente (tal como guanidina ó urea), capaz de disociar los enlaces no covalentes, dos clases de cadenas polipeptídicas pueden ser obtenidas: pesadas (H) y ligeras (L).

#### CADENAS PESADAS.-

En cada molécula de inmunoglobulina, las cadenas pesadas son de la misma clase, y las cadenas ligeras son ó bien K o bien  $\lambda$ . Cada cadena pesada  $\gamma$  (IgG), tiene un peso molecular de 55.000 y está formada por 440-450 aminoácidos. Cada cadena tiene una región variable ( $V_H$ ) en la cual algunos aminoácidos son sustituidos, lo que hace a cada cadena diferente de las demás y una región constante ( $C_H$ ) en la cual hay pocas diferencias con las otras regiones constantes de la cadena  $\gamma$ . La región variable de cada cadena pesada  $\gamma$  está formada por aproximadamente 110 aminoácidos y constituye la porción aminoterminal de la cadena. La región constante de cada cadena  $\gamma$  está constituida por 310-330 aminoácidos, conteniendo tres regiones homólogas ó dominantes designadas  $C\gamma_1$ ,  $C\gamma_2$ ,  $C\gamma_3$ . La región homóloga  $C\gamma_1$ , está en el fragmento Fd y consta de 110-220 aminoácidos. La región homóloga  $C\gamma_2$ , está en el fragmento Fc y consta de 220-330 aminoácidos y la porción homóloga  $C\gamma_3$ , comprende la porción carboxiterminal de la molécula. El análisis inmunológico de las proteínas del Mieloma ha desglosado cuatro subclases distintas de cadenas H de la IgG, designadas como IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, e IgG<sub>4</sub>.

La vida media biológica de la  $IgG_1$ ,  $IgG_2$ , e  $IgG_4$  es de 21 días, mientras que la vida media de la  $IgG_3$  es de 7 a 8 días. Aunque algunos antígenos provocan alguna respuesta de anticuerpos dentro de las subclases de la  $IgG$  proporcional a su distribución en el suero normal, otros producen anticuerpos principalmente solo de una subclase, por ejemplo, casi todos los anticuerpos frente al factor VIII encontrados en hemofílicos, en el pos-parto y en pacientes ancianos son de la clase  $IgG_4$ , mientras que cuando no hay predilección -- solo un 3 a un 4% de los anticuerpos pueden ser esta subclase (17). Una alta proporción de anticuerpos frente al dextrano y ácido tei-toico está limitada a la subclase  $IgG_2$ . Los anticuerpos antiplaquetarios en la púrpura trombocitopénica idiopática son de la clase  $IgG_3$ ,  $IgG_1$  y de la  $IgG_3$  fijada al complemento a través de la vía clásica. La subclase  $IgG_4$  no fija el complemento.

#### CADENAS LIGERAS.--

Historicamente las cadenas ligeras fueron encontradas -- primero, cuando MacIntyre (18) y Henry Bence-Jones (19), notaron -- que la orina de un paciente con Mieloma Múltiple precipitaba cuando se calentaba, se aclaraba cuando hervía, pero volvía a precipitar -- cuando se enfriaba. Cien años más tarde, se encontró que estas proteínas urinarias con esta propiedad, eran los componentes de cadena ligera de la molécula inmunoglobulínica. En 1962, Edelman y Gally (20), demostraron que las cadenas ligeras separadas del suero de una proteína  $IgG$  mielomatosa tenía las mismas propiedades que la proteína de Bence-Jones de la orina del mismo paciente. Las cadenas ligeras tienen un peso molecular de 22,500 Daltons y contienen de 210-220.

Dos grupos distintos de proteína de Bence-Jones ( grupo I, grupo II ) fueron reconocidos por Bence-Jones y Wilson (21) en 1.922 . Las dos clases principales son ahora designadas Kappa ( K ) y Lambda (  $\lambda$  ) - ( 22 ). Alrededor del 70% de las proteínas séricas IgG monoclonales, son del tipo K y alrededor del 30% son del tipo  $\lambda$  . Los pacientes - con Macroglobulinemia poseen el 80% del tipo K y en el mieloma IgD - el 90% de las cadenas ligeras son del tipo  $\lambda$  .

El analisis de la secuencia de los aminoácidos en las cade-  
nas ligeras, ha demostrado regiones constantes y regiones variables.  
La región de la cadena ligera desde el aminoácido número 107 a la -  
posición carboxiterminal 210-220, es muy similar en cadenas ligeras -  
del mismo tipo ( K ó  $\lambda$  ), y ha sido designado como la región constan-  
te (  $C_L$  ), aunque sustituciones de aminoácidos han sido encontradas  
en posiciones diferentes en la región constante de la cadena  $\lambda$  huma-  
na (23). La región desde el amino (  $NH_2$  ) terminal (posicion 1) has-  
ta aproximadamente el aminoácido número 107 es diferente en cada cade-  
na ligera y por eso es llamada región variable (  $V_L$  ). La mitad va-  
riable de la cadena ligera, contiene las características de solubili-  
dad térmica específicas de las proteínas de Bence-Jones (24). La di-  
ferencia de aminoácidos en las porciones constantes de las cadenas -  
ligeras, pueden ser relacionadas con ciertos marcadores genéticos.  
En las cadenas K si el aminoácido Leucina está en la posición número  
191, la proteína es denominada  $Inv_1$  ó  $Inv_2$  , mientras que si la Vali-  
na se encuentra en esta posición citada en lugar de la Leucina, la -  
proteína resultante es denominada  $Inv_3$ . En contraste, no han sido -  
identificados factores genéticos para las cadenas  $\lambda$  humanas. Los mar-  
cadores isotópicos en las cadenas ligeras incluyen Oz + si la Lisina  
está en posición número 193 y Oz - si la Arginina está presente -

en la posición número 193. Otros marcadores en las cadenas ligeras han sido designados Kern + cuando la Glicina está presente en posición 156 y Kern - cuando la Serina está presente en la posición número 156. Otra variante de cadena ligera denominada Mog posee Treonina en lugar de Glicina en la posición número 103 (25) (26). Los estudios de secuencia de aminoácidos, han revelado cuatro grupos básicos de cadena ligera K, designados  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ , y  $K_4$ ; (27). La frecuencia de aparición de cada uno de estos grupos de cadena ligera K en las cadenas ligeras K monoclonales es aproximadamente 60, 10, 28 y 2% respectivamente; como uno puede pensar, esto refleja la proporción de cadenas ligeras  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  y  $K_4$  en las inmunoglobulinas del suero normal (28). Las cadenas ligeras  $\lambda$  no han sido delineadas, pero cinco subclases de cadenas ligeras  $\lambda$  han sido reportadas.

Las proteínas de Bence-Jones son sintetizadas de novo y no son productos de degradación de la molécula inmunoglobulinica completa del suero. Las cadenas ligeras, se sabe que son catabolizadas por la célula tubular renal. Primariamente, las cadenas ligeras K se encuentran de forma monomérica (pero molecular 22.500-, pero pueden existir como Dímeros o como una mezcla de monómeros y Dímeros, mientras que las proteínas  $\lambda$ , aparecen como Dímeros con enlace covalente (peso molecular 45.000) a través de su residuo Cisteínico (28). Además, las cadenas ligeras K precipitan máximamente sobre un estrecho margen de pH mayor que el de las cadenas ligeras  $\lambda$  (30).

### FRAGMENTOS Fab y Fc.-

El tratamiento de la IgG con el enzima proteolítico papai na rompe a esta molécula en tres piezas: dos fragmentos Fab llama dos así, porque poseen actividad de combinación con el antígeno y un fragmento Fc llamado así, porque en ciertas especies puede ser cristalizado. Cada fragmento Fab ( peso molecular 52.000), está formado por la porción aminoterminal de la cadena pesada H y una cadena ligera completa. Tres regiones de hipervariabilidad han sido identificadas en  $V_L$ : posiciones 24 a 34, 50 a 56 y 89 a 97 (31). Esta hipervariabilidad y la existencia de regiones hipervariables similares en la porción variable de la cadena pesada H (  $V_H$  ) en posiciones 30 a 37, 51 a 68, 84 a 91 y 101 a 110 (32), permite la formación de sitios de combinación diferentes de antígeno.

El fragmento Fc consta de la porción carboxi-terminal de ambas cadenas pesadas, las cuales están unidas entre si por enlaces disulfuro. Su peso molecular es de 48.000 . Las actividades biológicas del fragmento Fc incluyen: fijación del complemento, anafilaxia cutánea pasiva, unión con el factor reumatoide, unión con los receptores de macrófagos y linfocitos, reacción con la proteína A estafilocócica y transferencia a través de la placenta. La especificidad isotópica ( para cadenas  $\alpha, \gamma, \mu, \delta, \text{ y } \epsilon$  ) reside en el fragmento Fc. El fragmento Fc no tiene actividad de anticuerpo.

### FACTORES Gm.-

Los factores genéticos que están asociados a la IgG y están presentes sobre la cadena  $\gamma$  son llamados factores Gm ó determinantes (33).

Si un hematíe Rh + se recubre con un anticuerpo incompleto Rh, la adición de suero reumatoide (antiglobulina IgG), produce aglutinación. El suero que previene la aglutinación es llamado Gm+ . Por alteración de la cubierta del hematíe y el suero aglutinante, más de 20 factores Gm pueden ser distinguidos. Factores Gm individuales están asociados con subclases individuales de IgG; hay numerosos determinantes Gm sobre IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> y algunos sobre las otras dos subclases.

#### IgA.-

Dos cadenas pesadas alfa ( $\alpha$ ) y dos cadenas ligeras, ambas K ó  $\lambda$  forman la molécula de inmunoglobulina IgA (34). (Fig. 2). Tiene un peso molecular de 170.000 y un coeficiente de sedimentación de 7S, pero también tiene una gran propensión para formar polímeros con coeficiente de sedimentación de 9S a 15S. Su índice catabólico es de 5,8 días, siendo mayor que el de la IgG. Alrededor del 90% de las proteínas IgA monoclonales del suero son del tipo K. La IgA puede fijar los últimos componentes del complemento, empezando por el C<sub>3</sub> (vía alterna). Hay dos subgrupos de cadena pesada  $\alpha$  :  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  resultando en IgA<sub>1</sub> e IgA<sub>2</sub> . Casi el 95% de las proteínas IgA monoclonales son de la clase IgA<sub>1</sub> . Las moléculas de IgA<sub>2</sub> son únicas entre las inmunoglobulinas ya que sus cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas  $\alpha_2$  por fuerzas no covalentes.

La IgA secretoria también llamada SIgA ( Fig. 3), se encuentra en altas concentraciones en las secreciones de algunas glándulas del tracto respiratorio y tracto gastrointestinal así como en las lágrimas, calostro y orina.

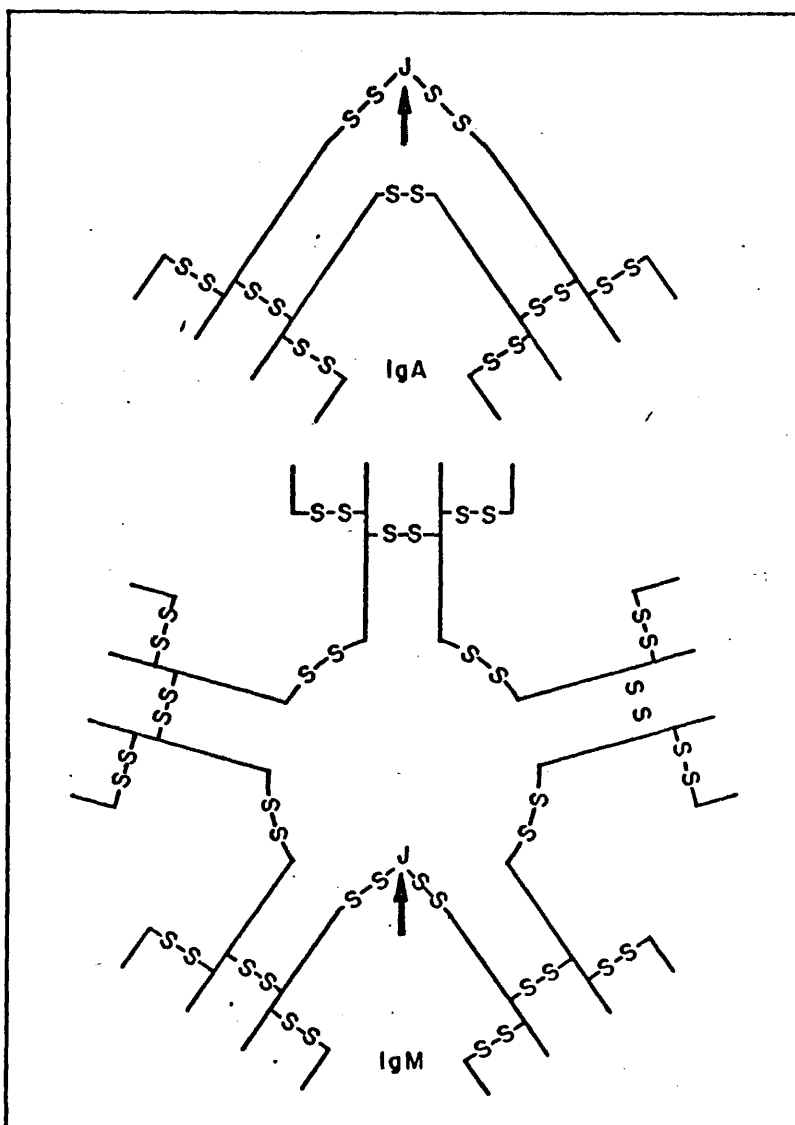


FIG. 2.- MODELO DE UNION DE LA PIEZA J A LOS MONOMEROS DE IgA e IgM PARA DAR LUGAR A LA POLIMERIZACION.

TOMADO DE KOSHLAND M.: STRUCTURE AND FUNCTION OF THE J CHAIN. ADV. INMUNOL : 20,41, 1975.



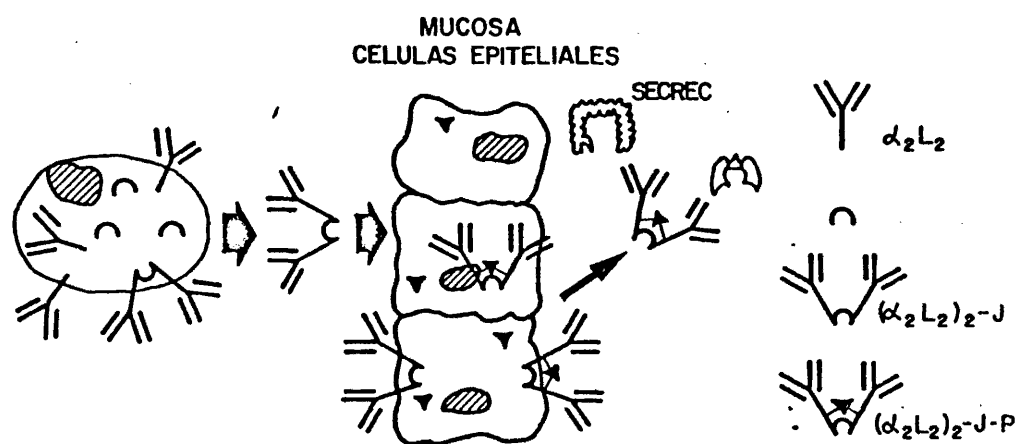


FIG.3- SINTESIS DE IgA, CON ESPECIAL ATENCION A LA IgA SECRETORA.

TOMADO DE POGER M., LAMM M.: LOCALIZATION OF FREE AND BOUND SECRETORY COMPONENT IN HUMAN INTESTINAL EPITHELIAL CELLS. A MODEL FOR THE ASSEMBLY OF SECRETORY IgA. JOURN. EXP. MED, 139,629, 1974.

La SIgA tiene un coeficiente de sedimentación de 11S y un peso molecular de 390.000 . Está formada por dos moléculas de IgA unidas por puentes de disulfuro a una Glicoproteína ( peso molecular 60.000) - llamada pieza secretoria ó pieza S. La pieza secretora es sintetizada en las células epiteliales de la mucosa y aumenta la resistencia de la molécula contra la digestión por tripsina y pepsina. La SIgA posee actividad antibacteriana y tiene efecto neutralizante sobre la replicación viral (35). La producción de IgA comienza cuatro semanas despues del nacimiento y alcanza el nivel del adulto a partir del primer año de vida. No existen cambios significativos en la concentración de la IgA durante la infancia.

#### CADENA J.-

La cadena J es una no inmunoglobulina con un peso molecular de 15.000 (36), está unida por puentes de disulfuro a la porción  $\text{Fc}$  de la cadena pesada y puede formar dímeros ó polímeros de IgA - así como la estructura pentamérica de la IgM. Nunca es encontrada en la IgG ó en los monómeros de IgA, pero está presente en las células del mieloma secretoras de IgG monomérica. Solo una cadena J está presente en cada polímero de IgA ó en cada pentámero de IgM. La cadena J de la IgM es idéntica a la cadena J de la IgA.

#### IgM.-

La molécula de IgM está compuesta por subunidades ligadas por puentes disulfuro (37). La cadena pesada  $\mu$  de la IgM tiene un peso molecular aproximado de 70.000; las subunidades compuestas de dos cadenas H y dos cadenas L tienen cada una peso molecular de -- 180.000-190.000.

Puesto que el peso molecular de la IgM es aproximadamente de 900.000 es evidente que está compuesta de 5 subunidades. La cadena  $\mu$  recientemente secuenciada, consta de una porción variable ( $V_H$ ) y cuatro porciones constantes ( $C\mu_1, C\mu_2, C\mu_3, C\mu_4$ ). (38). Aunque la IgM tiene un coeficiente de sedimentación de 19S, pueden verse IgM con coeficiente de sedimentación de 22S (compuestos de dímeros en la molécula -- 19S) y 35S. IgM de bajo peso molecular (coeficiente de sedimentación 7S) ha sido encontrada en pacientes con varias situaciones patológicas, incluyendo L. E. S., macroglobulinemia, desordenes linfoproliferativos y cirrosis (39).

Mediante el microscopio electrónico se ha demostrado que la IgM tiene una estructura similar a una araña (Fig. 2), con un cuerpo central donde se encuentra la porción Fc junto con la cadena J y unas patas constituidas por los fragmentos Fab. Las subclases de la cadena  $\mu$  han sido reportadas por algunos laboratorios, pero hasta el momento actual subclases específicas de la IgM no son reconocidas. Los anticuerpos IgM son los primeros producidos en una respuesta inmunitaria urinaria y fija rápidamente el complemento sérico. Crioaglutininas, isoaglutininas, factor reumatoide, anticuerpo heterófilo y anticuerpo de Wasserman así como también anticuerpo anti-varias bacterias son de la clase IgM. La síntesis rápida de la IgM comienza en los primeros días del nacimiento y los niveles séricos del adulto son alcanzados aproximadamente hacia el primer año de la vida. La concentración de IgM, desciende alrededor de la sexta década de la vida. Aproximadamente el 80% de las proteínas monoclonales IgM son del tipo K.

### IgD.-

En 1.965, Rowe y Fahey (40), encontraron una proteína del Mieloma conteniendo una cadena pesada distinta a la de las otras - inmunoglobulinas. Esta clase llamada IgD está presente en una distribución trimodal con módulos de 0,25 U.I./ml, 5 U.I./ml y 35 U.I./ml. Esta distribución sugiere que los niveles de la IgD en personas normales están estrechamente influenciados por la herencia a través de un mecanismo monogénico (41). La IgD es rápidamente catabolizada y tiene una vida media en el suero de 2,8 días. Alrededor del 75% de la IgD es intravascular, una distribución que puede ser debida a irregularidades en la forma de la molécula. Aunque la actividad de combinación con el antígeno asociada con la IgD han sido repartadas con Tiroglobulina., antígenos nucleares e insulina, las funciones de la molécula que son atribuibles a las cadenas pesadas siguen permaneciendo oscuras. La IgD se encuentra a menudo sobre la superficie del linfocito (42). Ya que el 90% de la IgD Mielomatososa es del tipo  $\lambda$  en contraste con el predominio de la IgD tipo K encontrada sobre la superficie del linfocito, se ha sugerido que la IgD del suero y la IgD unida a la célula pueden representar dos subclases distintas de IgD (43).

### IgE.-

Esta inmunoglobulina ha sido purificada del suero de los - pacientes alérgicos (44). No más de 12 casos de Mieloma IgE han sido publicados en la literatura mundial. Posee un peso molecular de 200000 y un coeficiente de sedimentación de 8S. La combinación de una vida media muy corta (2-3 días) y un índice muy bajo de síntesis, resultan, en una concentración sérica extremadamente baja en las personas normales.

La IgE media la reacción alérgica asociada con reagénicos y se une a los basófilos. La IgE es fijada sobre la célula blanco normal y la histamina es liberada del interior de la célula cuando la IgE fijada a la célula reacciona con el alérgeno. En contraste con la IgG la IgA e IgM la inmunoglobulina IgE posee un definido catabolismo - extravascular (45). Algunos pacientes con asma intrínseco y fiebre del heno tienen una concentración elevada de IgE (46).

#### BIOSINTESIS DE LAS INMUNOGLOBULINAS.-

Gran número de células de diferentes procedencias han sido empleadas para el estudio de la biosíntesis de las inmunoglobulinas. Estas incluyen células en cultivo de corta duración, provenientes, de ganglios linfáticos, bazo, médula ósea ó sangre periférica de sujetos humanos ó animales.

La mayor parte de los anticuerpos se producen en las fases  $G_1$  tardía e inicial S del ciclo de reproducción de la célula ( Fig. 4) La síntesis, puede empezar más precozmente en la fase  $G_1$  de las células plasmáticas que en los linfocitos. De manera semejante puede persistir por más tiempo en la fase S de las células plasmáticas. La -- inmunoglobulina sintetizada por un linfocito en el cultivo de células puede comprender solo el 5% del total de proteínas sintetizadas por la célula, mientras que en una célula plasmática puede abarcar hasta el 43% de las proteínas sintetizadas en un lapso corto de tiempo. Esta correlación entre la cantidad de inmunoglobulina sintetizada y el tipo de célula, está directamente relacionada con la demostración - histológica de un Retículo Endoplásmico mal desarrollado en los Linfocitos (47) y de un Retículo Endoplásmico granuloso marcadamente desarrollado en las células plasmáticas.

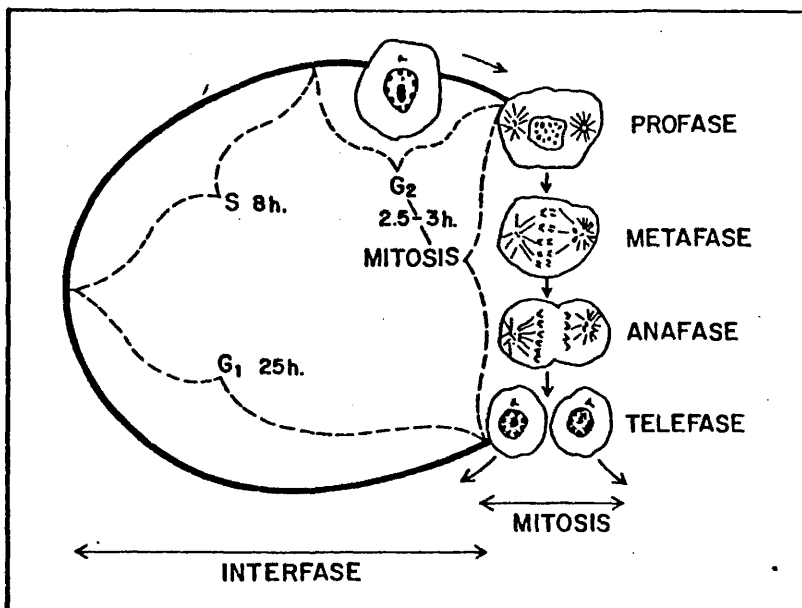


FIG. 4.- FASES DEL CICLO CELULAR.

TOMADO DE YOUNG : J. CELL BIOL 14 : 357, 1962

La síntesis de las proteínas específicas es la función principal y probablemente la única de las células plasmáticas. La abundancia de RNA citoplásmico, explica la basofilia y la pironinofilia características de las células plasmáticas y el aparato de Golgi muy desarrollado es causa del típico halo paranuclear ó zona clara. El estudio de células plasmáticas por microscopia electrónica, ha demostrado que el RNA citoplásmico está organizado en forma de granulos (ribosomas), unidos a una red bien desarrollada de Retículo Endoplásmico. Todas estas características estructurales ahora se relacionan con las funciones complejas de síntesis y secreción de proteínas. El núcleo de la célula plasmática con su cromatina característicamente aglomerada (DNA), contiene la información genética que rige la estructura de la proteína al ser sintetizada. La síntesis de RNA ribosómico tiene lugar sobre un DNA localizado en el nucleolo. Diversos RNA mensajeros que rigen la estructura de las proteínas específicas que van a sintetizarse por estos ribosomas provienen del DNA que no está en el nucleolo: El DNA dirige la síntesis del RNAm apropiado. El RNAm para una cadena L ha sido medido como 13S en un sistema experimental. Es mayor, de lo que podría esperarse para la síntesis de una cadena polipeptídica con un peso molecular de 23.000. Sin embargo, se ha encontrado que la mayoría de los RNAm de mamíferos contienen un largo tramo de ácido poliadenílico en un extremo del RNAm. La función de este ácido poliadenílico es desconocida. Es posible usar el RNAm en un sistema exento de células, siempre que los ribosomas, los factores de iniciación y de terminación, RNAt y las enzimas sintetizadoras de péptidos se encuentren disponibles. Este sistema puede sintetizar proteínas, pero es verosímil, que la máxima síntesis proteica, se pueda lograr, solo cuando sea usado el RNAm con su aparato sintético homólogo correspondiente.

La síntesis de las inmunoglobulinas (48) (49), es llevada a cabo realmente por el RNAt, el cual añade aminoácidos de manera sucesiva al extremo en crecimiento de la cadena polipeptídica, trabajando desde el extremo aminoterminal al carboxi-terminal. Esta síntesis, ocurre sobre los ribosomas (Fig. 5). Ribosomas diferentes son usados para la síntesis de la cadena H (270-300S) y la cadena L (190-200S). En las células plasmáticas, la síntesis proteica está asociada con agregados de ribosomas fijos a la membrana en el Retículo Endoplasmico granuloso. En los Linfocitos, es más común observarla en conexión con ribosomas lisos ó libres. Como sucede con la síntesis proteica en general, la inmunoglobulina recién sintetizada es puesta en libertad de manera gradual por los ribosomas, comenzando por la primera parte de la cadena polipeptídica por sintetizar.

Las diferentes clases de inmunoglobulinas, probablemente sean sintetizadas por células diferentes. No se ha excluido la posibilidad de que una sola célula, según condiciones, sintetizar dos tipos de inmunoglobulinas diferentes simultanea ó sucesivamente, pero la mayor parte de los estudios indican la síntesis de solamente un tipo de inmunoglobulina por cada célula. Estudios inmunohistoquímicos (50), utilizando antisueros monoespecíficos marcados con fluoresceína para cada uno de los grupos de inmunoglobulinas, han demostrado generalmente la síntesis de inmunoglobulina IgG en las células plasmáticas maduras típicas de tipo Marshall-Ko. La inmunoglobulina IgA ha sido localizada su síntesis en células con citoplasma vacuolado y relativamente más abundante, pero que todavía conserva las características principales de la célula plasmática: La síntesis de la inmunoglobulina IgM se ha relacionado con una población de células algo menores, con relativamente menos citoplasma; éstas células



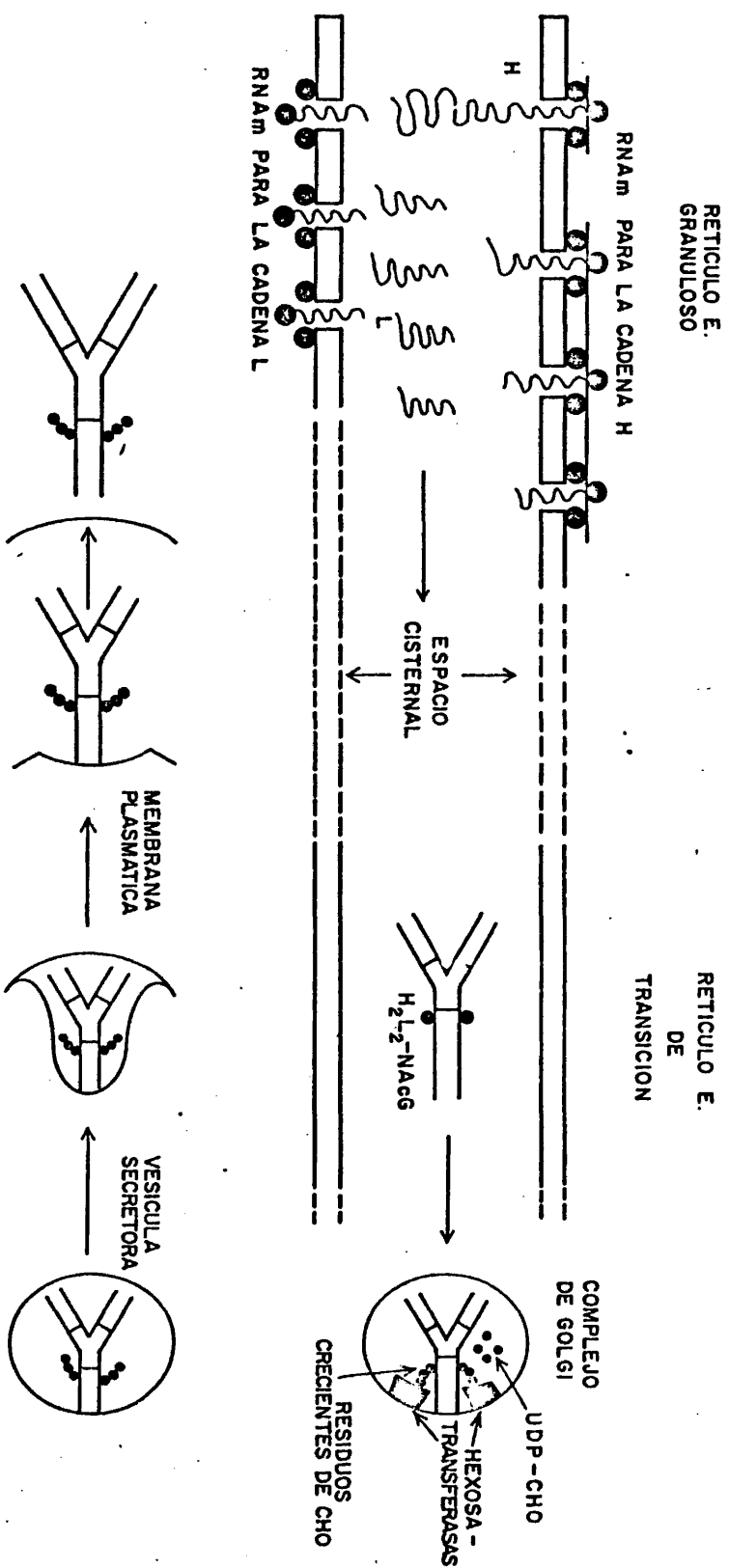


FIG. 5.- REPRESENTACION DIAGRAMATICA DE LA BIOSINTESIS Y ENSAMBLADO DE UNA MOLECULA DE INMUNOGLOBULINA.  
TOMADO DE HUGH FUDENBERG H: BASIC CLINICAL IMMUNOLOGY CHAP.9, 1976

hansido clasificadas de forma diversa como células plasmáticas linfocitoides, linfocitos plasmocitoides, células plasmáticas atípicas y linfocitos atípicos. Células plasmáticas ovoides típicas, con nucleos excentricos, cromatina aglomerada, nucleolos prominentes, halo paranuclear y citoplasma basófilo, se hayan ampliamente distribuidas en ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, pared intestinal y otros tejidos y órganos. Constituyen menos del 5% de la población normal de la médula ósea.

#### ENSAMBLADO Y SECRECIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS.-

Las cadenas H y las cadenas L son sintetizadas en cantidades equimolares ó con un exceso pequeño ó moderado de cadenas L. El ensamblado inicial (48) (49) de la cadena L con la cadena H puede ocurrir mientras la cadena H se encuentra todavía sobre su ribosoma. Sin embargo, la mayor parte del ensamblado ocurre, por lo general, después de que las cadenas han sido liberadas de sus ribosomas en las cisternas del Retículo Endoplásmico. Varios factores afectan el ensamblado de las inmunoglobulinas, incluyendo los siguientes:

- 1) La introducción y ajuste entre las cadenas H y L recién sintetizadas.
- 2) El número relativo de cadenas.
- 3) La concentración de cadenas H y L en los sitios individuales en las cisternas, y
- 4) La velocidad de formación de los enlaces disulfuro.

Se puede deducir que el ensamblado se logra con mayor rapidez si se encuentran cantidades equimolares de cadenas H y L complementarias en concentración equilibrada en las cisternas.

La velocidad de formación de los enlaces disulfuro, es influida por la proximidad de las cadenas, la disponibilidad de enzimas para el enlace disulfuro y la presencia de grupos sulfhidrúlicos activos en otras proteínas distintas a las inmunoglobulinas. El enlace disulfuro que une las cadenas pesadas H es de menor energía que el que une las cadenas pesadas H a las cadenas ligeras L. Las vías que han sido descritas para el ensamblado covalente de las inmunoglobulinas - las representamos en el (cuadro nº 4).

El enlace disulfuro inicial en las 3 primeras vías se encuentra entre las cadenas H y las cadenas L; en la vía nº 4 dicho enlace se encuentra entre las cadenas H y la vía número 5, el enlace se encuentra entre las cadenas L. La vía número 5, por lo general, no es una vía significativa en la biosíntesis normal, pero es importante en la patogenia del exceso de dímeros de cadenas L monoclonales secretados. No hay una sola vía de ensamblado que opere para todas las células ó para todas las inmunoglobulinas de una clase cualquiera.

Las cadenas L libres pueden ser secretadas antes de 20 minutos después de su síntesis. Las IgG completamente ensambladas pueden ser secretadas entre 30 y 40 minutos después del comienzo de su síntesis. Un factor variable es la velocidad de formación del enlace disulfuro, pues para que este se produzca se necesitan aproximadamente de 2 a 20 minutos.

Las cadenas  $\mu$  libres, pueden ser descubiertas intracelularmente después de liberarse de los ribosomas. Las nuevas cadenas se combinan con las cadenas L para formar la subunidad monomera  $\mu_2 L_2$  ( $\mu_2 L_2$ ).

---

1)	$H + L$	$\longrightarrow$	$HL$
	$HL + HL$	$\longrightarrow$	$H_2L_2$
2)	$H + L$	$\longrightarrow$	$HL$
	$HL + H$	$\longrightarrow$	$H_2L$
	$H_2L + L$	$\longrightarrow$	$H_2L_2$
3)	$H + L$	$\longrightarrow$	$HL$
	$HL + L$	$\longrightarrow$	$HL_2$
	$HL_2 + H$	$\longrightarrow$	$H_2L_2$
4)	$H + H$	$\longrightarrow$	$H_2$
	$H_2 + L$	$\longrightarrow$	$H_2L$
	$H_2L + L$	$\longrightarrow$	$H_2L_2$
5)	$L + L$	$\longrightarrow$	$L_2$
	$L_2 + H$	$\longrightarrow$	$HL_2$
	$HL_2 + H$	$\longrightarrow$	$H_2L_2$

---

VIAS DE ENSAMBLADO COVALENTE DURANTE  
LA BIOSINTESIS DE LAS INMUNOGLOBULINAS.

TOMADO DE HUGH FUNDERBERG H. BASIC CLINICAL  
IMMUNOLOGY CHAP.9, 1976.

Esta subunidad es la forma intracelular principal de la IgM en los tumores murinos de células plasmáticas (51). En un caso, la molécula del pentámero 19S fué la forma principal de IgM intracelular, - La velocidad de síntesis de la IgM es aproximadamente de 80 moléculas/célula/segundo. Las células B de los ratones atímicos (52) "despojados", pueden ser estimuladas por la concavalina A y fijada a Sepharrosa para sintetizar anticuerpos. En esta situación, un incremento en la síntesis intracelular de proteínas, incluyendo la IgM, se puede demostrar antes de 10-14 horas y la iniciación de la secreción en menos de 24-30 horas. La forma principal de la IgM en este experimento fué el monómero 7S con pequeñas cantidades de IgM 19S - polimerizada. La IgM 7S contiene solo pequeñas cantidades de carbohidrato, mientras que la IgM 19S contiene el complemento entero de oligosacáridos. En contraste con los tumores murinos de células plasmáticas, las células de los enfermos con Macroglobulinemia, por lo general, contienen la mayor parte de IgM intracelular en forma de 19S. En la mayoría de los sistemas estudiados, la IgM aparece en el medio en su forma inicial 19S; por lo tanto, la polimerización parece ser un proceso que incluye la adición de cadenas J y grupos terminales de carbohidrato inmediatamente antes de su liberación de la célula o coincidiendo con aquella.

La subclase principal de las IgA en el hombre es sintetizada de manera análoga a la de la IgG, es decir  $H_2L_2$  con enlaces disulfuro entre las cadenas H y las cadenas L y entre las dos cadenas H. Parece que HL constituye el principal precursor en el ensamblado. La segunda subclase de IgA no tiene enlaces disulfuro entre las cadenas H y las cadenas L. En su lugar, las cadenas L están ligadas entre sí por covalencia.

Se ha descrito una tercera subclase en la cual se forman enlaces HL pero no existen enlaces HH, con el resultado, de que la IgA sérica existe en una forma  $(HL)_2$  no covalentemente enlazada que se disocia con facilidad en presencia de agentes desnaturalizantes. La evidencia sugiere que aún cuando se observa polimerización molecular en el suero de la IgA, la principal forma intracelular de IgA es el monómero  $H_2L_2$ . Es probable, que la polimerización y la adición de la cadena J ocurra inmediatamente antes de la secreción por la célula.

Los carbohidratos son añadidos a las moléculas de inmunoglobulinas en una sucesión ordenada comenzando con la N-acetilglucosamina la cual enlaza el oligosacárido al residuo apropiado de aminoácidos en la cadena polipeptídica. Las hexosotransferasas añaden los azúcares apropiados a la cadena de carbohidratos; los carbohidratos añadidos incluyen los grupos manosa, galactosa, ácido siálico y finalmente fucosa. Aunque por lo general, se considera que el carbohidrato facilita la secreción inicial de las moléculas de inmunoglobulinas por la célula y su contacto subsiguiente con las membranas, el carbohidrato no resulta esencial para la secreción por la célula ya que las cadenas L que no poseen carbohidratos, pueden ser excretadas solas.

Se ha logrado penetrar considerablemente en el control genético de la síntesis de las inmunoglobulinas mediante el estudio de los tumores humanos que sintetizan formas mutantes de inmunoglobulinas. Estas pueden ser enfermedades de cadenas pesadas ó ejemplos de Mieloma Múltiple, en los cuales, solo se sintetizan fragmentos de cadenas L. Con el estudio de las células plasmáticas murinas, que experimentan mutaciones (52) se han obtenido considerables conocimientos sobre los mecanismos de la biosíntesis de las inmunoglobulinas.

Tales mutaciones suceden de manera espontánea in vivo, pero los estudios de laboratorio han identificado las células que experimentan mutación medido su frecuencia y definido los factores que quizás influyan sobre la velocidad de las mutaciones. Las variantes son bloqueadas en diferentes etapas de la síntesis ensablado y secreción de las inmunoglobulinas y estos bloqueos afectan más comunmente las cadenas L.

En los tumores murinos de células plasmáticas, el medicamento citotóxico Melfalan se acompañó de las tasas más altas de mutación. Rara vez se encuentra un enfermo con células plasmáticas anormales y otras manifestaciones de Mieloma Múltiple, en quien no se descubran proteínas anormales en el suero ó en la orina. Los estudios con inmunofluorescencia pueden descubrir las inmunoglobulinas intercelulares en estas células plasmáticas. Parece ser, que existe un defecto en la biosíntesis en estos enfermos que dá por resultado la producción de una forma de inmunoglobulina que no es secretada por la célula.

Los desordenes en la síntesis de las inmunoglobulinas se exponen de forma esquemática en el (cuadro nº 5).

#### METABOLISMO DE LAS INMUNOGLOBULINAS.-

La estimulación antigénica proveniente de muchas fuentes es un factor clave para la síntesis continua de inmunoglobulinas en los sujetos normales. En los animales criados en medios exentos de microorganismos se encuentran tasas muy bajas de síntesis de inmunoglobulinas. En el otro extremo, se encuentra aumento en la síntesis de las inmunoglobulinas en los enfermos con infección crónica.

## ANORMALIDAD SERICA

43



Aunque es obvio que la estimulación antigénica está asociada con el aumento de la síntesis de las inmunoglobulinas, la manera como un mecanismo de refeción controla esta síntesis, es desconocida. A medida que la infección vá desapareciendo, el patrón normal para la síntesis de las inmunoglobulinas disminuye de manera gradual. Posibles indicios de estos mecanismos de control son proporcionados por los estudios recientes que demuestran factores de bajo peso molecular, asociados con ciertos tipos de células plasmáticas malignas ó de linfocitos. Estos factores parecen suprimir la síntesis de inmunoglobulinas normales.

Ni los factores de control, ni los sitios reales del catabolismo de las inmunoglobulinas (53) (54) han sido establecidos de manera positiva. Parece claro que es esencial una región Fc intacta para su catabolismo normal. En los estudios de transporte de las moléculas de IgG el fragmento Fc podría inhibir competitivamente el transporte de moléculas completas de IgG. Se desconoce que zona del fragmento Fc controla el catabolismo de toda la molécula.

La eliminación de los grupos de ácido siálico ó la reducción de los enlaces disulfuro intercatenarios no parecen alterar la velocidad del catabolismo de las moléculas de IgG. Varios estudios apoyan el punto de vista de que las moléculas de inmunoglobulinas se encuentran unidas a receptores y que esta unión influye importantemente en el catabolismo de la molécula. El punto de vista principal es que la unión a estos receptores protege la inmunoglobulina del catabolismo y constituye una etapa necesaria para la captación celular específica ó el transporte de la molécula unida. Por lo tanto, en esta hipótesis se piensa que las moléculas no unidas de IgG son susceptibles de ser catabolizadas. Poco es lo que se sabe en relación a los detalles del catabolismo de las inmunoglobulinas IgA, IgD e IgM.

Las investigaciones han atribuido un papel principal al sistema digestivo en este proceso catabólico. Los receptores Fc para las IgG fueron identificados en las microvellosidades de las células de la mucosa intestinal. Se postula la existencia de receptores semejantes sobre otras membranas del organismo que requieren el transporte de las inmunoglobulinas. La IgG se transmite normalmente a través de la placenta de la madre al feto, especialmente en el tercer trimestre del embarazo siendo éste, un proceso activo, ya que en muchos casos, la concentración de IgG en el suero del feto es mayor que la concentración sérica en la madre.

En los enfermos portadores de gammapatía monoclonal se encuentran aumentados las confluencias plasmáticas y corporales de la inmunoglobulina G ( IgG ) y existe de la misma forma un aumento en la velocidad de la síntesis de la IgG (55). La tasa de recambio aumentó en todos los sujetos estudiados y la vida media en el plasma se halló acortada en la mayoría de los enfermos. Las concentraciones elevadas de IgG monoclonal son debidas principalmente al aumento de su síntesis y no a la supervivencia prolongada de la IgG con catabolismo reducido. La síntesis de IgG no se correlacionó con el diagnóstico clínico ni con la gravedad de la enfermedad en cada paciente individual.

#### **IV.- GAMMAPATIAS MONOCLONALES**

#### IV.- GAMMAPATIAS MONOCLONALES.-

Aunque en un principio se pensó que las proteínas monoclonales eran normales, estudios recientes han confirmado que son solo el aumento selectivo de las inmunoglobulinas normales. Mientras que la IgG normal en el suero humano es electroforéticamente heterogénea y está distribuida desde la región  $\beta$  hasta la región  $\alpha_2$ , las proteínas monoclonales se encuentran localizadas estrechamente en su migración electroforética. Kunzel (56) mostró que cada tipo de cadena ligera y de cada subclase de cadena pesada en las proteínas monoclonales tiene su contrapartida entre las inmunoglobulinas normales y también entre los anticuerpos. Después del descubrimiento de los dos tipos de cadena ligera K y  $\lambda$  en las proteínas del Mieloma con un índice aproximado de 2/1, estas mismas cadenas fueron detectadas con el mismo índice entre las inmunoglobulinas normales. Similarmente las subclases de IgG, IgA e IgD fueron descubiertas entre las proteínas del Mieloma y fueron encontradas como componentes del suero normal. Estas identificaciones han debilitado gradualmente el pensamiento de que las proteínas monoclonales del Mieloma Múltiple y Macroglobulinaemia son anormales y se ha sugerido que ellas representan la sobreproducción de un producto normal por una célula anormalmente funcionante. Sin embargo, algunas de las cadenas pesadas encontradas en las enfermedades de cadena pesada muestran delección significativa de los aminoácidos por lo que estas son consideradas como inmunoglobulinas anormales.

Incluso los determinantes antigenicos y también llamados especificidades antigenicas individuales (16) que se creía que estaban asociados solo con las proteínas del Mieloma, se han mostrado, que aparecen en los anticuerpos o inmunoglobulinas normales. Inversamente, estudios de anticuerpos altamente purificados han revelado una homogeneidad muy cercana a la vista en las proteínas monoclonales.

La posibilidad expresada por Kunkel (56) de que las proteínas del mieloma son anticuerpos individuales y son productos de una célula plasmática individual, naciendo de un clono único de células malignas, ha sido confirmado por su actividad de combinación con el antígeno (58).

La actividad de anticuerpos monoclonales en el hombre ha sido asociada con la enfermedad de crioaglutininas, así como también con una amplia variedad de antígenos bacterianos, incluyendo estreptolisina O, proteína estafilocócica, Klebsiella y Brucella (59). Es casi seguro, que la mayoría de las proteínas monoclonales humanas tienen actividad de anticuerpo, además se ha postulado que todas las proteínas del Mieloma pueden tener actividad de anticuerpo (60). El conjunto normal de moléculas de IgG comprende pequeños aumentos de proteínas altamente homogéneas derivadas de clones de células plasmáticas diversos, o sea, que su origen es policlonal.

Si un clono escapa al control normal, multiplicándose y reproduciéndose excesivamente, sintetizará un exceso de proteína, con una clase y subclase de cadena pesada y un tipo único de cadena ligera. Esta proteína a menudo está asociada con un proceso neoplásico. Experimentos realizados con antisueros frente a cadenas ligeras han mostrado que prácticamente todas las células plasmáticas contienen cadenas ligeras  $\kappa$  ó  $\lambda$ , pero no ambas.

Normalmente, las células plasmáticas producen cadenas pesadas y un exceso discreto de cadenas ligeras que se eliminan a través de la orina.

En el Mieloma IgG, alrededor del 75% de los enfermos tienen un ex-  
ceso de cadenas ligeras que son excretadas por la orina ó catabo-  
lizadas en el tubulo renal ( proteinuria de Bence-Jones ) (48). En  
algunos casos de Mieloma no se producen cadenas pesadas a partir  
de la célula plasmática y solo se detectan cantidades excesivas -  
de cadenas ligeras ( enfermedad de cadenas ligeras ) (61). Final -  
mente, las células plasmáticas en una pequeña proporción de pa --  
cientes con Mieloma no secretan ni cadenas ligeras ni cadenas pe-  
sadas, debido a una insuficiencia en la producción ó a un bloqueo  
en la secreción; éstas células son llamadas no secreteras (62). A-  
parte de estos patrones, en muy pocos casos, sólo un fragmento de  
la cadena ligera ó pesada es producido por la célula. En algunos  
casos de la llamada enfermedad de cadena pesada, porciones de las  
cadenas pesadas de IgG, IgA ó IgM, pueden estar presentes en el -  
suero ó en la orina, dando lugar a las enfermedades de cadena pe-  
sada .  $\alpha$  .  $\gamma$  y  $\mu$  .

#### ANALISIS DE LOS METODOS DE LABORATORIO UTILIZADOS PARA EL ESTUDIO DE LAS GAMMAPATIAS MONOCLONALES.-

El analisis de las proteínas monoclonales en suero ó -  
orina, requieren un método de screening sensible y rápido para -  
detectar la posibilidad de una proteína monoclonal y un ensayo es-  
pecífico para identificar si se trata de una clase de cadena pesa-  
sa ó de un tipo de cadena ligera; la electroforesis sobre membra-  
nas de acetato de celulosa es el mejor test utilizado. Despues de  
esta técnica la inmunolectroforesis con antisueros monoespecífi-  
cos debe ser empleada para confirmar la presencia de una proteína  
monoclonal y para distinguir la clase de inmunoglobulina y el ti-  
po de cadena ligera presente.

La electroforesis de las proteínas del suero debe ser hecha en todos los casos en los cuales, el Mieloma Múltiple, la macroglobulinemia ó la amiloidosis sean sospechados. Además, la electroforesis está indicada en cualquier paciente, con debilidad ó fatiga inexplicada, anemia, elevación de la velocidad de sedimentación, dolor lumbar, osteoporosis, lesiones osteolíticas ó fracturas, deficiencia de inmunoglobulinas, hipercalcemia, proteinuria de Bence-Jones, insuficiencia renal ó infecciones recurrentes. La electroforesis de las proteínas del suero debe también ser realizada en paciente con neuropatía periférica, síndrome del tunel carpiano, insuficiencia cardiaca congestiva refractaria, síndrome nefrótico, hipotensión ortoestática ó síndrome de malabsorción intestinal, ya que una banda localizada un poco alto de base estrecha en la electroforesis puede fuertemente sugerir la existencia de amiloidosis primaria.

Una de las ventajas de la membrana de acetato de celulosa sobre el papel de filtro para la electroforesis, es la reducción en la absorción del suero sobre el medio de soporte. La absorción reducida hace posible usar una pequeña cantidad de suero ( 0,7 microlitros) y también resulta en menor borramiento y en una separación más nítida de las distintas bandas proteicas. Sobre el acetato de la celulosa, la  $\alpha_1$ , globulina es muy bien separada de la albúmina, mientras que sobre el papel de filtro la  $\alpha_1$ , globulina es encontrada en el pico de la albúmina. Tal separación nítida, prueba una sensibilidad mayor para el acetato de celulosa, lo cual es una ventaja muy importante. Además en algunos tipos de Mieloma, macroglobulinemia y gammopatía monoclonal de significación desconocida, está asociadas con bandas discretas ó picos que pueden ser muy pequeños, particularmente en la gammopatía monoclonal

de significación desconocida, amiloidosis y enfermedad de cadena pesada, y que por tanto, no pueden ser detectado sobre el papel de filtro. Otra ventaja de la membrana de acetato de celulosa sobre el papel de filtro es que la separación de las proteínas, ocurre en menos de 15 minutos, en contraste con las 15 horas que se necesitan cuando se utiliza papel de filtro.

#### ELECTROFORESIS DEL SUERO.-

La electroforesis sérica se debe realizar sobre membrana de acetato de celulosa. Las inmunoglobulinas puede aparecer desde la región  $\alpha_2$ , hasta la región  $\gamma$ . El fibrinógeno, aparece como una banda discreta entre el pico de la  $\beta$  y  $\gamma$ . Por ello, uno debe examinar la muestra para coágulo cuando una banda pequeña localizada, sea vista en el área  $\beta - \gamma$ . Un coágulo puede sugerir que el plasma había coagulado después de que la electroforesis hubiese sido hecha. Si no se vé coágulo, se debe añadir trombina a la muestra, la cual produce coágulo, si el fibrinógeno está presente. Si la banda desaparece, cuando la electroforesis es repetida, esto prueba la presencia de fibrinógeno. Las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE), constituyen el componente  $\gamma$ , pero ellas también pueden ser encontradas en la región  $\beta$  y la IgG se puede extender hasta la región  $\alpha_2$  globulina.

Un descenso en la albúmina y un aumento de las fracciones  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y ocasionalmente en la región  $\gamma$  globulina, son hallazgos no específicos, vistos en procesos inflamatorios (inflamación tisular y destrucción de tejidos), tal como infecciones y enfermedad metastásica. Los picos anchos de la gammaglobulina con bordes muy separados, son vistos infecciones crónicas, enfermedad de tejido conectivo y enfermedades de hígado.



Raramente dos bandas de albúmina ( bisalbuminemia ) son encontradas; esta es una anormalidad familiar que no produce síntomas.

La hipogammaglobulinemia está caracterizada por un neto descenso en el componente gamma ( inferior a 0,6 gr./dl) y el diagnostico debe ser confirmado, cuantificando el nivel de inmunoglobulinas. La hipogammaglobulinemia puede ser congénita ( tipo Bruton ) ó adquirida ( idiopática ó relacionada con síndrome nefrótico Mieloma Múltiple, amiloidosis, L.L.C., linfoma ó tratamiento con corticoesteroides ).

Un aumento discreto de la banda  $\beta$  asociado con un descenso en la banda  $\gamma$  , sugiere el diagnostico de Mieloma Múltiple ó Amiloidosis. En este caso, la proteinuria de Bence-Jones, está a menudo presente; la practica de inmunolectroforesis en suero y orina está indicada.

Un gran descenso en la fracción  $\alpha_1$  globulina es generalmente debido a una deficiencia congénita de  $\alpha_1$  antitripsina y puede estar asociada clinicamente con infecciones pulmonares recurrentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatitis crónica agresiva ó Cirrosis hepática constituida.

Una proteína monoclonal, generalmente aparece en la electroforesis sérica, como un pico estrecho ó como una banda densa y discreta en la región  $\gamma$  ,  $\beta$  ó  $\alpha_2$  sobre la membrana de acetato de celulosa. Por el contrario, un exceso de inmunoglobulinas policlonales ( teniendo uno ó más tipos de cadena pesada, con ambos tipos K y  $\lambda$  de cadenas ligeras ) hacen un pico de base ancha ó banda ancha que generalmente se encuentra limitado por la región  $\gamma$  .

Ocasionalmente, un suero contiene dos proteínas monoclonales de diferentes clases de inmunoglobulinas, y a esta situación se la denomina gammapatía biclonal. Un pico homogéneo es más sugestivo de gammapatía monoclonal de significación desconocida, Mieloma Múltiple ó macroglobulinemia; pero picos monoclonales pueden también aparecer en la amiloidosis primaria y en el linfoma. Otras condiciones, pueden sugerir la existencia de una proteína monoclonal en el suero. Por ejemplo un pico ancho y grande en la región  $\alpha_2$  globulina puede representar complejos libres de hemoglobina - haptoglobina resultantes de hemólisis. El suero en estas condiciones toma una coloración rojiza y debe sugerir la posibilidad de hemólisis, en este caso, otras muestras de suero del paciente deben ser obtenidas. Grandes aumentos de transferrina en pacientes con anemia por deficiencia de hierro pueden presentarse como una banda localizada en la región  $\beta$ , esto, puede sugerir la existencia de una proteína monoclonal. En el síndrome nefrótico el aumento de  $\alpha_2$  ó  $\beta_1$  globulinas (ó ambas) puede simular una banda monoclonal de movilidad rápida, siendo confundido con una proteína monoclonal. Sin embargo, la asociación de un nivel bajo la albúmina e hipogammaglobulinemia debe orientarnos hacia el diagnóstico correcto, además, el patrón urinario está constituido fundamentalmente de albúmina.

Las infecciones crónicas, enfermedades del tejido conectivo y enfermedades crónicas del hígado, muestran a menudo un pico de gammaglobulina de base ancha ( policlonal ), particularmente en la hepatitis crónica activa, en la cual, el componente gamma puede ser de 4-5 gr/dl ó más.

Esta gran banda de gammaglobulina puede ser confundida con la vista en el Mieloma Múltiple ó en la macroglobulinemia. Ocasionalmente, procesos linfoproliferativos tienen un aumento policlonal de las inmunoglobulinas y por otra parte una proteína monoclonal, puede aparecer en la membrana de acetato de celulosa con base ancha induciéndonos a pensar erróneamente que se trataría de una gammapatía policlonal; cuando esto ocurre suele ser debido a agregados - polímeros de la inmunoglobulina presente ( generalmente IgA ) de biendo realizarse en todos estos casos inmunoelectroforesis.

Debemos señalar, que un enfermo puede tener una proteína monoclonal en el suero y la concentración total de las proteínas y el valor de la  $\beta$  y de la  $\gamma$  globulina en contragte dentro de los límites normales. Un pequeño pico monoclonal puede encontrarse oculto entre la región  $\beta$ - $\gamma$  y no visualizarse en el patrón electroforético. De hecho, el patrón electroforético en acetato de celulosa, puede ser normal y existir una proteína monoclonal, por ejemplo, una cadena ligera monoclonal ( proteinemia de Bence-Jones ) es vista raramente mediantelectroforesis sérica. En los casos el Mieloma IgD, la proteína monoclonal aparece como una pequeña banda muy poco evidente y a menudo en la enfermedad de cadena pesada no se evidencia la proteína monoclonal en la electroforesis sérica. De hecho, el patrón electroforético del suero es normal en la mitad de los casos de enfermedad de cadena pesada y<sup>(4)</sup> una banda ancha pequeña en la región  $\alpha_2$ - $\beta$  es la única anomalía electroforética en los casos restantes de enfermedad de cadena pesada  $\alpha$ . La característica banda estrecha ó pico estrecho - en la electroforesis sugestivo de una proteína monoclonal es raramente visto en la enfermedad de cadena pesada.

En la enfermedad de cadena pesada  $\mu$ , en el patrón electroforético es normal salvo que existe hipogammaglobulinemia y la aparición de una banda estrecha en estos casos es excepcional. En la enfermedad de cadena pesada  $\gamma$ , se vé generalmente una banda localizada en el área  $\beta - \gamma$ , pero a menudo es ancha, heterogénea y más sugestiva de una proteína policlonal, de una monoclonal. Por ello, un valor normal para los componentes de patrón electroforético pueden aún contener una proteína monoclonal, de aquí, que en la inmuno -- electroforesis sea crucial para el diagnóstico.

#### INMUNOELECTROFORESIS DEL SUERO.-

La inmunolectroforesis es necesaria para la identificación de la proteína monoclonal y para la determinación de la clase de cada cadena pesada y del tipo de cadena ligera. Debe ser realizada cuando una banda estrecha ó pico estrecho es encontrado en la electroforesis de acetato de celulosa ó cuando el Mieloma Múltiple macroglobulinemia, amiloidosis ó desorden relacionado es sospechado por el clínico. Es particularmente útil para determinar cuando un plasmocitoma solitario está localizado ó nó. Después de terapia con radiación tumoricida, una proteína monoclonal de un plasmocitoma solitario desaparece; su persistencia tras la terapéutica, dicha sugiere la existencia de Mieloma Múltiple difuso.

La inmunolectroforesis, es esencial para diferenciar un aumento policlonal ó un aumento monoclonal. Antisuero mono específico debe ser utilizado para determinar si el aumento de una clase de cadena pesada está asociado con un aumento de clase de cadenas ligeras K ó  $\lambda$  si el exceso proteico es monoclonal; por el contrario si el exceso proteico es policlonal, existirá un aumento de ambos tipos de cadenas ligeras.

El aumento policlonal de las inmunoglobulinas está generalmente asociado con un proceso inflamatorio, tal como infecciones crónicas, enfermedades de tejido conectivo ó enfermedades crónicas del hígado. Por otra parte, una proteína monoclonal suele estar asociada con un proceso neoplásico ó potencialmente maligno.

En el Mieloma Múltiple, un antisuero monoespecífico frente a cadenas pesadas  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  ó  $\epsilon$  y frente a cadenas ligeras K ó  $\lambda$ , producen un arco de precipitación frente a la cadena pesada que se trate y otro arco similar de la cadena ligera, K ó  $\lambda$ . La mayoría de los arcos de precipitación se forman dentro de las primeras 24 horas.

En la macroglobulinemia, antisuero  $\mu$  y antisuero K ó  $\lambda$  produce un arco de precipitación denso localizado. A veces, la proteína IgM monoclonal no muestra una anomalía acompañante de cadenas ligeras y ello sugiere una enfermedad de cadena pesada  $\mu$ . Sin embargo, la adición de un agente reductor tan como el ditiotreitol ó el mercaptoetanol en el suero produce una preparación que puede generalmente ser identificada como proteína monoclonal IgM K ó IgM  $\lambda$ , cuando la inmunoelectroforesis es repetida. Para estas situaciones puede ser de utilidad la Inmunofixación (63) (64).

En la inmunoelectroforesis de una IgG monoclonal, la anomalía en el arco de precipitación, puede ocurrir desde la región  $\gamma$  a la región  $\alpha_2$ . El aumento policlonal de una inmunoglobulina específica a menudo produce un arco de precipitación localizado de la cadena pesada pero no se ve arco de precipitación localizado correspondiente, a la cadena ligera única, debido a que ambas cadenas ligeras K y  $\lambda$  están aumentadas.

Se debe encontrar un aumento localizado de solamente un arco de cadena ligera, antes de aceptar la existencia de una proteína monoclonal.

El patrón electroforético de las proteínas del suero a pesar de que exista una proteína monoclonal, puede aparecer de base ancha; este hallazgo sugiere un aumento policlonal de las inmunoglobulinas, pero esto no es así a veces, dado que ocasionalmente proteínas monoclonales por ejemplo, la IgA, producen polímeros que ensanchan la base de inmunoglobulinas en la electroforesis del suero, simulando un aumento policlonal difuso de las inmunoglobulinas. En estos casos, la inmunoelectroforesis del suero, demuestra la existencia de un arco de precipitación con antisuero monoespecífico, frente a la IgA y arco de precipitación frente a cadenas ligeras K, lo que demuestra la existencia de una proteína monoclonal IgA K ; lo mismo puede suceder con la IgM en la macroglobulinemia.

Valores cuantitativamente normales de inmunoglobulinas no excluyen una proteína monoclonal pequeña particularmente de la clase IgG, ya que una proteína monoclonal pequeña puede representar la mayor parte del nivel de IgG , la cual se puede encontrar dentro de los límites normales en su cuantificación.

La inmunoelectroforesis es crucial para el diagnóstico de confirmación de una proteína monoclonal en el suero.

Todos los sueros deben ser investigados ante la posibilidad de la existencia de una proteína monoclonal IgD ó IgE.

Esta investigación es absolutamente esencial, cuando los arcos de precipitación de K ó  $\lambda$  son vistos sin una anormalidad acompañante de los arcos de precipitación frente a IgG, IgA ó IgM . En estos casos, se deben usar inmunodifusión, usando antisueros IgD e IgE, enfrentados al suero del paciente. Si el enfermo tiene un aumento en la concentración de IgD ó IgE se formaran intensas bandas de precipitación. Todos los sueros que han formado una banda de precipitación son entonces estudiados por inmunoelectroforesis, con antisuero monoespecífico frente a IgD e IgE y frente a cadenas ligeras K y  $\lambda$  , yá que la mayoría de los sueros nó producen reacción con la inmunodifusión.

#### INMUNODIFUSION RADIAL.-

La cuantificación de las inmunoglobulinas (65) es de gran ayuda en el diagnostico de las gammopatías monoclonales. En este método, el antisuero frente a la inmunoglobulina específica ( IgG, IgA, IgM e IgD ), es mezclado con agar y colocado sobre una placa. Concentraciones conocidas de una inmunoglobulina específica y el suero problema son colocados en los pozos. Yá que el tamaño de la zona de precipitación que se forma es proporcional a la cantidad de antígeno en el suero investigado, la zona de precipitación que se produce es medida y comparada con standard conocidos. Otras concentraciones de inmunoglobulinas pueden producir -- complejos solubles invisibles que conducen a la apariencia de que no existen inmunoglobulinas, teniendo que hacer una dilución previa del suero para hacer visible la zona de precipitación.

La IgM de bajo peso molecular ( 7S ) produce un valor elevado falso de IgM, debido a que su índice de difusión es mayor que el de la IgN ( 19S ), el cual es usado como standard.

Igualmente la IgA polimérica puede producir valores bajos, falsos ya que el standard consta de IgA ( 75 ) .

Si el laboratorio realiza un gran número de test cuantitativos para la inmunoglobulina, un sistema autorizado de inmunoprecipitinas, es más práctico. En este sistema, el grado de turbidez producido por la interacción antígeno-anticuerpo es medido -- por NEFELOMETRIA en la región próxima a ultravioletas. Ya que la técnica NEFELOMETRICA al contrario que la inmuno-difusión radial - no es afectada por el tamaño molecular del antígeno, se pueden medir IgM 7S ( 66 ) .

#### INMUNOFIJACION.-

Es la realizada colocando el suero del paciente en un pozo con un 1% de agarosa. Se realiza previamente la electroforesis sérica y un trocito de papel de filtro impregnado con antisuero - monoespecífico es colocado sobre la banda electroforética, a estudiar durante 15 minutos. La presencia de una proteína monoclonal se indica por una banda localizada estrecha cuando la agarosa es teñida con azul Coomassie. El proceso es repetido para cada cadena ligera ó pesada estudiada, (63) (64).

#### VISCOSIMETRIA SERICA.-

Se recomienda estudio de viscosimetría sérica en cada - paciente con  $> 2$  gr/dl. de IgM monoclonal ó cuando existe  $> 4$  gr/dl de IgA ó de IgG monoclonal y en todos los pacientes con hemorragia oronasal, visión borrosa ó síntomas neurológicos sugestivos - de síndrome de hiperviscosidad.



Un viscosímetro tipo Ostwald 100 es un instrumento satisfactorio para este propósito. Agua destilada y suero separadamente, se hacen fluir a través de un tubo capilar y el cociente de la duración del flujo ( suero/agua ), es el valor de la viscosidad plasmática. Para el suero normal, el valor es de 1,6 ó menos, pero los síntomas de hiperviscosidad son raros a menos que el valor sea  $> 4$ . De hecho, algunos pacientes con un valor de 10 ó más, no tiene síntomas de hiperviscosidad. El viscosímetro de Wells---Brookfield, es preferido ya que es más seguro y requiere menos cantidad de suero ( 1 o.c. ). Además las determinaciones pueden ser hechas con mucha más rapidez que con el viscosímetro de Ostwald 100, especialmente si la viscosidad del suero es alta. Según este método, todos los valores por encima de 1,8 centipoises son patológicos.

#### CRIOGLOBULINAS.-

Cada muestra sérica debe ser investigada para crioglobulinas. El suero centrifugado y fresco guardado a  $37^{\circ}$  C, es colocado en un tubo hematocrito de Wintrobe e incubado a  $0^{\circ}$  C. , en un baño frío, en una habitación fría durante 24 horas. Si un precipitado ó gel es visto, el tubo es calentado a  $37^{\circ}$  C., durante 30 minutos. La disolución del precipitado indica la existencia de una crioglobulina. Posteriormente el tubo es colocado en un baño frío durante otras 24 horas, y después centrifugado a  $1^{\circ}$  C., y el criocrito es leído ó interpretado. Sorprendentemente algunos pacientes con grandes cantidades de crioglobulinas, son asintomáticos mientras que otros con pequeñas cantidades de crioglobulinas monoclonales tienen dolor, púrpura Raynaud, cianosis ó incluso ulceraciones, tras la exposición al frío.

La temperatura a la cual las crioglobulinas precipitan es mucho -  
más importante que el aumento de la proteína. Existen casos en -  
los que la proteína produce serios problemas, precipitando a 26°C.

#### PIROGLOBULINAS.-

Las piroglobulinas son proteínas que precipitan irrever-  
siblemente cuando se calientan a 56°C., y no se disuelven al en-  
friarse. Recuerdan a la proteína de Bence-Jones, ya que ambas pre-  
cipitan cuando son calentadas a 60°C., pero pueden ser distingui-  
das fácilmente, por inmunolectroforesis con antisuero específico.  
Las piroglobulinas son generalmente de la clase IgG, pero pueden  
ser IgM ó IgA. La piroglobulinemia está asociada con el Mieloma -  
Múltiple ó la macroglobulinemia. No producen síntomas y no son -  
más que una curiosidad de laboratorio.

#### TEST DE SIA.-

El test de Sía para las euglobulinas es realizado añá-  
diendo un poco de suero al paciente en un tubo con agua destilada,  
el resultado positivo consiste en la formación de precipitado ó -  
floculación cuando el suero es diluido con el agua. Este test ha  
sido recomendado para el diagnostico de la macroglobulinemia, pe-  
ro han sido vistos, falsos positivos y falsos negativos. Además ,  
también presenta reacción positiva con el Mieloma IgG, Mieloma -  
IgA, así como cuando existe aumento policlonal de las inmunoglobu-  
linas. En la actualidad el test de Sía no es recomendado teniendo  
únicamente un interés histórico.

#### ANALISIS DE PROTEINA M EN ORINA.-

Cuando los enfermos afectos de gammapatía monoclonal son estudiados, el analisis de la orina es esencial. El ácido sulfosalicílico ó test de Exton, es el mejor método para la detección de la proteína. El Albustix no detecta la proteína de Bence-Jones, - por lo tanto no debe ser utilizado como test de rutina de proteinuria de Bence-Jones.

La mayoría, pero no todas las cadenas L. monoclonales, - en la orina precipitan entre 40°-60°C., se disuelven a 100° C. , y vuelven a precipitar enfriando la orina a 40-60° C., ( 30 ). Ocasionalmente el resultado del test del calor es positivo incluso - cuando la orina del paciente no revela un tipo ó banda localizada, en el patrón electroforético ó cuando no hay evidencia de una cadena ligera monoclonal en la inmunoelectroforesis. Tales pacientes , generalmente tienen una banda gamma, de base ancha en la orina, y arcos de apariencia normal K y  $\lambda$  en la inmunoelectroforesis, presumiblemente el test positivo del calor en ellos es debido a un exceso de cadenas ligeras policlonales. Tal resultado falsamente positivo ocurre más a menudo en casos de insuficiencia renal, enfermedades de tejido conectivo ó de enfermedades malignas ( 67 ). Inversamente, en algunos casos de Mieloma de la orina contiene grandes aumentos de cadenas ligeras monoclonales, los cuales tienen resultados negativos para el test del calor. Por todo ello, el test del calor para las proteínas de Bence-Jones no siempre es patognomónico.

#### ELECTROFORESIS E INMUNOELECTROFORESIS DE ORINA.-

En todos los pacientes con proteínas monoclonales, la electroforesis y la inmunoelectroforesis de orina deben ser realizadas.

Además, ambos test deben ser revisados en la orina en todos los casos de: Mieloma Múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis, gamma patia monoclonal de significación desconocida, enfermedad de cade na pesada y en todos los casos en los que se sospeche cualquiera de estas entidades.

En primer lugar, una muestra de orina de 24 horas debe recogerse para determinar la cantidad total de proteínas excretada por día. Esto es muy importante cuando se sigue el curso de un enfermo, con una cadena ligera monoclonal en la orina, ya que la cantidad de proteína se correlaciona directamente con el tamaño y con el número de células tumorales.

Para la electroforesis de orina una muestra de orina de 24 horas, debe ser primero concentrada. A continuación la inmunoelectroforesis de la orina ya concentrada es realizada con anti--suero monoespecífico K  $\gamma$   $\lambda$ .

Una proteína monoclonal urinaria aparece como una banda densa y localizada sobre la tira de acetato de celulosa ó con un pico homogéneo y estrecho, sobre el trazado densitrométrico. Generalmente una proteína monoclonal en la orina produce una base más ancha que la proteína monoclonal en el suero por lo que la inmunoelectroforesis debe ser siempre realizada. Ocasionalmente, dos - bandas discretas son vistas en el trazado de acetato de celulosa. Esto puede representar una cadena ligera monoclonal y una inmunoglobulina monoclonal del suero ó bien las dos bandas pueden representar monómeros y dímeros de una cadena ligera monoclonal. Un aumento policlonal de cadenas ligeras se vé como una banda muy ancha extendiéndose a través del área gamma. El trazado densitométrico es de base ancha y la inmunoelectroforesis muestra arcos de --

precipitación  $K, \lambda$ . En el síndrome nefrótico se visualiza la gran banda de albúmina y pequeñas bandas  $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$ , en el patrón electroforético.

La inmunoelectroforesis de orina debe ser realizada sobre la orina concentrada en todos los pacientes, con una proteína monoclonal en el suero ó con un pico estrecho en el trazado de acetato de celulosa de la orina y en todos los casos de Mieloma Múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis, ó desordenes relacionados. La inmunoelectroforesis es necesaria para establecer la presencia ó ausencia de cadenas ligeras y para determinar si estas son monoclonales ó policlinales. La muestra de orina concentrada es colocada en un pozo sobre un porta-microscopio cubierto con agar ó agarosa, al 1%, sobre el que se ha realizado electroforesis para separar los distintos componentes. Posteriormente, la muestra del pozo es tratada con antisuero específico. Las proteínas de la muestra, que están dentro de la electroforesis (antígeno) y las del antisuero (anticuerpo), son dirigidas de forma difusa hacia uno ó otro lado, formando líneas de precipitación ó arcos a lo largo de la línea de contacto, entre el antígeno y el anticuerpo. Es esencial el uso de antisuero monoespecífico, para determinar si las cadenas ligeras son  $K, \lambda$ , ó ambas, (policlinales). Teóricamente puede ser mejor usar antisuero que reconozca solo la inmunoglobulina  $K$  ó  $\lambda$  libre, mejor que antisuero de cadenas ligeras que reconozca cadenas ligeras que pueden estar ó bien libres ó dentro de inmunoglobulinas completas. Sin embargo, tales antisueros no son muy disponibles y la mayoría son no específicos ó no potentes. Habitualmente, por lo tanto, se usan antisueros  $K$  y  $\lambda$ , que reconocen tanto a las cadenas ligeras libres como combinadas y son monoespecíficos y potentes.

Una proteína monoclonal forma un arco de precipitación ( K ó  $\lambda$  ), que está situado de forma estricta y localizada, mientras que un aumento policlonal de cadenas ligeras origina una elongación ancha de K y  $\lambda$ . En los pacientes con insuficiencia renal a menudo se vé un arco K y  $\lambda$  difuso, mientras que en la presencia de un Mieloma Múltiple ó amiloidosis se vé un arco restringido que reacciona específicamente contra un antisuero K ó  $\lambda$ . Dada la configuración de los arcos de precipitación existe muy poca dificultad para distinguir cadenas ligeras monoclonales de cadenas ligeras policlonales en la orina.

Ocasionalmente los casos más dudosos, serán necesario repetir la inmunolectroforesis con la orina más concentrada con lo cual no existiran dudas en los arcos de precipitación. Si la electroforesis de la orina revela un tipo de globulina, pero la inmunolectroforesis no muestra evidencia de una cadena ligera monoclonal, se debe sospechar la existencia de una enfermedad de cadena pesada gamma. En este caso, se debe de realizar inmunolectroforesis de orina concentrada con antisuero frente a IgG ( cadenas pesadas gamma ).

La inmunolectroforesis debe ser hecha en una muestra de orina concentrada, en todos los pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal, incluso si el test del ácido sulfosalicílico es negativo para proteína, ya que existen casos en los que la osmolaridad de la orina era normal ó elevada y la reacción para proteína negativa, en los cuales, la electroforesis de una muestra de orina concentrada 200 veces revela una banda de globulina pequeña y localizada y la inmunolectroforesis demuestra una cadena ligera monoclonal.

Este hallazgo puede ser el primer dato para el diagnóstico de una amiloidosis primaria. La inmunoelectroforesis con antisuero mono-específico debe ser realizada en la orina de todos los adultos -- con síndrome nefrótico, cuando la causa del mismo no sea evidente.

Existe un gran número de pacientes en los que la electroforesis de orina muestra un gran aumento de la albúmina y cantidades insignificantes de globulinas, pero los cuales tienen cadenas ligeras monoclonales en la orina. Estos pacientes, casi siempre -- presentan amiloidosis primaria aunque algunos también tienen Miéloma Múltiple, la muestra de orina de 24 horas es importante dado que nos permite medir la cantidad de proteína monoclonal excretada por la orina, la cual, es un índice excelente del progreso de la enfermedad ó del efecto de la quimioterapia. De la misma manera la proteinuria de 24 horas es un excelente método para seguir el curso de un paciente con amiloidosis y síndrome nefrótico.

Todos los pacientes estudiados por inmunoelectroforesis también deben ser examinados por inmunodifusión. Por este método una banda densa de precipitaciones confirman la presencia de proteína y de qué clase de proteína se trata; cuando en la banda de precipitación existen dudas, se debe de realizar inmunoelectroforesis con orina más concentrada para determinar si la banda de -- inmunodifusión representa un aumento monoclonal de cadenas ligeras ó por el contrario de cadenas policlonales. La inmunodifusión es más sensible que la inmunoelectroforesis y es un test de Screening útil, pero tiene el inconveniente de que reacciona tanto con cadenas ligeras monoclonales como policlonales, por ello la inmunoelectroforesis debe siempre hacerse para probar que la proteína -- detectada es monoclonal.

Aunque el test del calor para la proteína de Bence-Jones es útil como test clínico de Screening, uno debe de recordar sus limitaciones. Para demostrar una proteína monoclonal en la orina, la electroforesis y la inmunolectroforesis de una muestra de orina concentrada son los métodos de elección.

Todos los enfermos en los que se descubre una proteína monoclonal, debe poseer una historia clínica completa, y un examen físico minucioso. Si la proteína monoclonal es mayor de 2 gr/dl ó una proteína monoclonal es encontrada en la orina, se debe realizar: aspirado de médula ósea ó biopsia, investigación para enfermedad ósea metastásica ( serie ósea radiológica que abarca radiografía de huesos largos, cráneo, pelvis, parrilla costal y raquis. - Rastreo óseo isótopico ), determinaciones de hemograma, calcio, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina. En todos los casos la amiloidosis debe ser siempre considerada por lo que deberá de realizarse: biopsia de submucosa rectal y tinción del material de la médula ósea para sustancia amiloide.

Si no se encuentra enfermedad maligna, el enfermo debe ser vigilado con electroforesis periódicas de suero y de orina, cada 6-9 meses. La inmunolectroforesis no es necesaria repetirla, a menos que existan cambios en el patrón electroforético del suero ó de la orina. Además, la electroforesis periódica de sangre y de orina es lo más útil para seguir el curso clínico de pacientes con Mieloma Múltiple, ó macroglobulinemia que estén bajo tratamiento con quimioterapia. Ello es de valor para determinar la progresión ó regresión de la enfermedad, ya que existe una correlación directa entre el tamaño de la proteína sérica monoclonal y el número de células malignas.



Por todo ello, la electroforesis del suero y de la orina es el método más seguro y más económico para seguir el curso de un paciente con gammapatía monoclonal.

#### CLASIFICACION DE LAS GAMMAPATIAS MONOCLONALES.-

##### **I) GAMMAPATIAS MONOCLONALES MALIGNAS**

###### **A) Mieloma Múltiple ( IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras).**

- 1) Plasmocitoma solitario del hueso.
- 2) Plasmocitoma extramedular solitario y Múltiple.
- 3) Leucemia de células plasmáticas.
- 4) Mieloma no secretor.

###### **B) Síndromes linfoproliferativos malignos.**

- 1) Macroglobulinemia de W.
- 2) Linfoma maligno.

###### **C) Enfermedades de cadena pesada.**

- 1) Gamma
- 2) Alfa.
- 3) Mu

###### **D) Amiloidosis.**

- 1) Primaria
- 2) Amiloidosis con Mieloma
- 3) Secundaria, formas localizadas y amiloidosis familiares.

##### **II) GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICACION DESCONOCIDA.**

###### **A) Benigna ( IgG, IgA, IgD, IgM, y raramente de cadenas ligeras).**

###### **B) Asociada con neoplasias de tipos celulares no conocidos para producir proteínas monoclonales.**

###### **C) Gammapatias biclonales.**

###### **D) Síndrome de Fancooni adquirido.**

### MIELOMA MULTIPLE.-

#### Hallazgos séricos.-

Un pico estrecho sobre el trazado densitométrico ó una banda densa y localizada sobre la tira de acetato de celulosa es visto en 75% de los casos de Mieloma Múltiple. La hipogammaglobulinemia está presente en el 10-15% y en la mayoría de estos casos existe un pico de globulina monoclonal en la orina (proteinuria de Bence-Jones). En el 10% de los casos el patrón electroforético del suero aparece normal ó contiene únicamente un pico muy pequeño ó banda. En la serie de Kyle (68), el 59% de los pacientes con Mieloma Múltiple tenían una IgG monoclonal en el suero, 23% tenían una IgA monoclonal y el 1% tenían una IgD. En el 17% fué encontrada enfermedad de cadena pesada, pero aproximadamente el 50% de estos, tenían una cadena ligera monoclonal (proteinemia de Bence-Jones). Por ello, una proteína sérica monoclonal fué detectada en el 91% de los pacientes con Mieloma Múltiple.

#### Hallazgos urinarios.-

El test del calor de Bence-Jones fué positivo en el 47% de 658 pacientes con Mieloma Múltiple estudiados en la clínica Mayo(68). La electroforesis de la orina en 551 pacientes de Mieloma de esta misma serie se encontró un pico de globulina en el 75% y un pico de albúmina en el 10%, no existía pico de albúmina ni de globulina en el 15%. La incidencia del pico de globulina en la orina fué más alta que la esperada y podría haber sido más baja si la electroforesis en la orina hubiese sido realizada en los 869 enfermos (68).

De 551 enfermos el 9% excretaban más de 10 gr. de globulina diariamente. La inmunolectroforesis de orina concentrada y la inmunodifusión mostraban una cadena ligera monoclonal en 80% de 198 casos. De todos los pacientes con una proteína monoclonal en la orina el 58% tenían una cadena ligera K.

#### PLASMOCITOMA SOLITARIO DEL HUESO.-

El diagnóstico depende de la comprobación histológica de que el tumor consiste de células plasmáticas idénticas a las vistas en el Mieloma Múltiple sin que exista ninguna otra evidencia de Mieloma Múltiple. Además de la confirmación histológica de la identidad de la lesión, el estudio esquelético completo radiológico no debe mostrar lesiones de mieloma, el aspirado de la médula ósea no debe contener aumento de las células plasmáticas y la inmunolectroforesis de suero y de orina no demuestra la existencia de proteína monoclonal. Algunas excepciones a estos criterios ocurren, pero la terapéutica para la lesión solitaria ósea se debe acompañar de la desaparición de la gammapatía monoclonal ( en estos casos excepcionales). Si la proteína monoclonal persiste después de la completa radiación tumoricida ó si la proteína monoclonal se desarrolla durante el periodo del tratamiento, es probable que el paciente sea portador de un Mieloma Múltiple. Es frecuente, que en la mayoría de los pacientes con plasmocitoma solitario del hueso se desarrolle posteriormente un Mieloma Múltiple (69). La electroforesis y la inmunolectroforesis del suero y de la orina son esenciales para seguir el curso de un paciente con plasmocitoma solitario.

#### PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR.-

Tumores de células plasmáticas que nacen fuera de la médula ósea son denominados plasmocitomas extramedulares. Ellos pueden ser una extensión de un Mieloma Múltiple ya existente ó pueden aparecer primariamente y diseminarse produciendo enfermedad sistémica. El tracto respiratorio superior, incluyendo la cavidad nasal, senos óseos paranasales, nasofaringe y laringe son las más frecuentes localizaciones de estas lesiones (70). Pueden también afectar al esófago, estómago, intestino delgado ó grueso, riñón - piel y glándulas salivares. Test periódicos para investigación de proteína monoclonal en suero y orina son útiles y necesario para seguir el curso de estos pacientes.

#### LEUCENIA DE CELULAS PLASMATICAS.-

Un número aumentado de células plasmáticas en la sangre periférica caracteriza a la leucemia de células plasmáticas ( más del 20% de células plasmáticas en sangre periférica y un contenido absoluto de células plasmáticas de al menos  $2.000/mm^3$  ). Este desorden debe ser considerado como una forma de Mieloma Múltiple y no como una entidad separada de él (71). Un pico de globulina sérica estuvo presente en el 65% de la serie de Kyle (68) y un test positivo para la proteína de Bence-Jones en la orina fué encontrado en el 71%. Un pico de globulina en el suero ó en la orina ó un test positivo para Bence-Jones fué encontrado en 14 de 17 (82%) de esta misma serie.

#### MIELOMA IgD.-

El mieloma IgD difiere en varios aspectos del mieloma - IgG y del IgA y es considerado actualmente como entidad separada.

Más de 130 casos han sido comunicados desde el descubrimiento de la inmunoglobulina IgD en 1.965 (72). La magnitud del pico electroforético de la proteína monoclonal sérica es generalmente mucho menos que la vista en el Mieloma IgG ó IgA. Proteinuria de Bence-Jones está presente en más del 90% de los pacientes. El 90% de las proteínas monoclonales IgD son de la clase  $\lambda$ , mientras que solo el 30% de los Mielomas IgG e IgA son de tipo  $\lambda$ .

#### SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS MALIGNOS.-

La macroglobulinemia de W., es un desorden linfoplasma-proliferativo maligno y está caracterizado por un gran aumento de proteína IgM monoclonal en el suero. El análisis del suero por inmunoelectroforesis con un antisuero específico frente a la IgM (cadena  $\mu$ ), revela un arco de precipitación denso y localizado. Alrededor del 80% de las proteínas IgM monoclonales son del tipo K. Análisis por ultracentrifugación, puede ser usado para identificar macroglobulinas séricas (el sedimento tiene un pico 19S), pero no es fundamental para el diagnóstico y puede no detectar monómeros IgM 7S. Frecuentemente IgM 7S está presente y puede representar más del 40% del exceso de inmunoglobulinas IgM. Alrededor del 10% de las macroglobulinas son crioprecipitables, siendo denominadas estas macrocrioglobulinas. Alrededor del 25% de los pacientes con macroglobulinemia de W. tienen proteinuria de Bence-Jones (73) (74).

La incidencia de aumento de proteínas IgM monoclonales ha sido reseñada en la L.L.C., linfoma linfocítico e histiocítico.

No se ha reseñado una incidencia aumentada de proteínas monoclonales en la enfermedad de Hodgkin ó en el linfoma nodular ( 75 ). Actualmente la excreción de cadena ligera urinaria en el linfoma es generalmente policlonal ( 76 ). Chenais y cols ( 77 ) han descrito un caso de proteína monoclonal K en el suero y en la orina de un paciente con un linfoma atípico. En la serie de Kyle, se refieren casos de pacientes con síntomas histológicos y clínicos de linfoma, los cuales tienen una gran cantidad de cadenas ligeras monoclonales en la orina.

#### ENFERMEDADES DE CADENA PESADA.-

Están caracterizadas por la presencia de una inmunoglobulina de cadena pesada monoclonal en el suero, en la orina ó en ambas.

#### Enfermedad de cadena pesada gamma.-

La proteína anormal es la cadena pesada gamma de la IgG principalmente el fragmento Fc de ella, ya que la proteína monoclonal, en estos casos no incluye la porción variable de la cadena pesada. Produce una enfermedad similar al linfoma y que generalmente es progresiva. El síntoma de laboratorio más significativo es un pico ó banda denso de globulina en la electroforesis de la orina, respuesta negativa al test del calor de la proteína de Benje-Jones y ausencia de identificación de cadenas ligeras en la inmunoelectroforesis. En tales casos, la inmunoelectroforesis de la orina concentrada demuestra una cadena pesada monoclonal gamma. La electroforesis del suero generalmente revela una banda en la región  $\gamma$  ó  $\beta$ , pero a menudo, la banda es ancha y parece heterogénea siendo más sugestiva de una proteína policlonal que de una proteína monoclonal.

La proteinuria de Bence-Jones, no es un síntoma de la enfermedad ( 78 ).

#### Enfermedad de cadena pesada Alfa.-

Es el tipo más frecuente, reportado de enfermedad de cadena pesada con más de 80 casos en la literatura mundial ( 79 ). Esta característica por malabsorción severa, pérdida de peso, diarrea y esteatorrea. Hay una infiltración difusa y extensa de la mucosa del tracto gastrointestinal con linfocitos y células plasmáticas. El patrón electroforético de las proteínas del suero, es normal en el 50% de los casos y en los restantes una banda ancha, puede aparecer en las regiones  $\beta$  ó  $\gamma$ . La inmunoelectroforesis es necesaria para el diagnóstico. El aumento de la cadena pesada alfa en la orina es pequeño y la orina debe ser concentrada mucho para que ésta pueda ser detectada. La proteinuria de Bence-Jones, nunca ha sido reportada en la enfermedad de cadena pesada alfa.

#### Enfermedad de cadena pesada Mu.-

La mayoría de los casos reportados han ocurrido en pacientes con L.L.C. ( 80 ), pero la asociación con linfoma típico ha sido también comunicada. El patrón electroforético del suero generalmente es normal excepto por aparecer hipogammaglobulinemia. Un pico monoclonal es muy infrecuente en el suero. Grandes aumentos de proteína de Bence-Jones, son encontrados en la orina, pero fragmentos de cadena pesada Mu, son raramente vistos.

#### AMILOIDOSIS PRIMARIA.-

Los pacientes con amiloidosis primaria, tienen una confirmación histológica de amiloidosis, pero ninguna enfermedad precedente ó coexistente. El reconocimiento de amiloidosis está facilitado por una proteína monoclonal en el suero ó en la orina. - De hecho, la aparición de una proteína monoclonal con síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome del túnel -- carpiano, neuropatía periférica ó hipotensión ortostática, requieren la exclusión de una amiloidosis primaria. Adoptando esta actitud diagnóstica, hoy día, se detectan más casos de amiloidosis primaria que hace unos años. La electroforesis del suero revela un pico en el 25% de los enfermos, hipogammaglobulinemia en el 25% y un patrón electroforético sérico en el 50% de los casos. Alrededor del 60% de 236 casos de amiloidosis ( 81 ), tenían una -- proteína monoclonal en el suero. La proteinuria está presente en el 90% de los casos. La electroforesis de la orina frecuentemente muestra un pico grande de albúmina, ya que casi la tercera parte de los pacientes tienen un síndrome nefrótico. No infrecuentemente una pequeña proteína monoclonal es encontrada en los pacientes con un síndrome nefrótico: el pico de globulina en estos casos, es generalmente pequeño y fácilmente desapercibido. En la serie citada ( 81 ), el 88% de los pacientes tenían una proteína monoclonal en el suero ó en la orina.

#### GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICACION DESCONOCIDA.-

En un estudio reciente de 241 casos de gammapatía monoclonal de significación desconocida ( 82 ), no se evidenció en el momento del diagnóstico la existencia de Mieloma Múltiple, macro-



globulinemia de W., amiloidosis ó linfoma. Los pacientes fueron -  
clasificados en cuatro grupos:

GRUPO I.- Sin aumento significativo en la proteína monoclonal ( 57% ).

GRUPO II.- Con más de un 50% de aumento de la proteína monoclonal del suero ó con desarrollo de -  
proteína urinaria monoclonal ( 9% ).

GRUPO III.- Fallecidos en 5 años sin estudio sérico ( 23% )

GRUPO IV.- Con desarrollo posterior de Miéloma Múltiple macroglobulinemia de W. ó amiloidosis ( 11% ).

Análisis retrospectivo de edad, sexo, presencia de organomegalias, nivel de hemoglobina, cantidad y tipo de proteína monoclonal, presencia de pequeñas cantidades de cadena ligera monoclonal en la orina, niveles de albúmina sérica, niveles de inmunoglobulinas no afectas, subclases de IgG y nivel de células plasmáticas en la médula ósea, no fueron suficiente demostración para distinguir entre enfermedad benigna estable y enfermedad progresiva en la fase inicial del diagnóstico.

La electroforesis del suero demostró un pico de movilidad gamma en el 80% de los pacientes, excepto para el grupo II en el cual, el pico gamma estuvo presente en el 55% de los casos y - el resto, el pico fué de movilidad beta. Seis pacientes tenían un patrón electroforético sérico normal y la proteína monoclonal se demostró en todos ellos por inmunoelectroforesis. La inmunoelectroforesis sérica demostró que el 75% de los enfermos eran portadores de una IgG, el 10% de una IgA y el 15% de una IgM.

Aproximadamente el 75% de las proteínas monoclonales encontradas en esta serie ( 82 ), fueron del tipo K. La inmunoelectroforesis demostró una cadena ligera monoclonal en la orina de 12 pacientes entre 45 investigados en el grupo I. La asociación de proteinuria de Bence-Jones, con una proteína sérica monoclonal, generalmente, indica la ulterior aparición de un proceso neoplásico. Waldenstrom ( 83 ), señala que la secreción de un aumento demostrable de la proteína de Bence-Jones, en la orina de una paciente con proteína sérica monoclonal es una evidencia fuerte de neoplasia oculta. Hobbs ( 84 ), asegura que la proteinuria de Bence-Jones de más de 1 mgr./dl ( 10 mgrs/l ), fué de significación "sinistra", y su gestiva de enfermedad plasmocítica maligna. Seligmann y Basch ( 85 ), apuntan que un nivel de proteínas de Bence-Jones de 30 mg/dl ( 300 mgrs/l ), ó más, en un paciente con una gammapatía monoclonal sérica, y descenso en las inmunoglobulinas normales sugiere fuertemente proliferación maligna. Dammacco y Waldenstrom ( 86 ), de un estudio de 42 pacientes con gammapatía monoclonal de significación desconocida benigna, reportan resultados debilmente positivos del test del calor para proteína de Bence-Jones en un paciente y pequeños aumentos de cadena ligera en 10 pacientes. Ninguno de estos pacientes tenían más de 60 mgrs/dl de proteína de Bence-Jones.

Por todo ello, una cadena ligera monoclonal en la orina sugiere fuertemente un proceso neoplásico y tal diagnóstico debe ser investigado estrechamente en espera del desarrollo de un mieloma, amiloidosis ú otra enfermedad maligna.

#### Gammapatía monoclonal de cadena ligera benigna.-

La posibilidad de una gammpatía monoclonal benigna del tipo de cadena ligera ( Proteínuria de Bence-Jones ), debe ser considerada, a pesar del hecho de que sea un sintoma reconocido de Mieloma Múltiple, Macroglobulinemia de W, amiloidosis primaria y ocasionalmente linfoma. Kyle y cols en 1.973 ( 87 ), refieren dos enfermos con proteinúria de Bence-Jones, asintomática, uno de ellos controlado en su evolución durante 12 años. Cronstedt y cols ( 88 ), comunican un paciente en el cual, un descenso en las proteínas IgG e IgA persistió durante 5 años, antes de que apareciera proteinúria de Bence-Jones, sin Mieloma acompañante. Por ello una proteinúria de Bence-Jones, puede ser benigna ó idopática y no siempre un hallazgo ominoso.

#### Gammapatías biclonales.-

En algún caso ocasional, el suero de un paciente contiene dos proteínas monoclonales. Más a menudo, estas están formadas por IgG e IgA, pero la combinación de IgG e IgM también ha sido vista. En la mayoría de los casos de gammapatía biclonal ambas proteínas monoclonales tienen el mismo tipo de cadena ligera, pero tipos diferentes de cadenas ligeras, también ha sido refectado. Los pacientes con gammpatía biclonal pueden tener un curso estable y benigno ( gammpatía biclonal ), ó bien presentar Mieloma Múltiple, macroglobulinemia de W., amiloidosis ó linfoma ( 89 ).

#### Síndrome de Fanconi adquirido del adulto.-

Los pacientes adultos con síndrome de Fanconi adquirido tienen una disfunción del tubulo renal proximal, lo cual produce -

glucosuria, amonoaciduria, fosfaturia y acidosis. De los 17 casos reportados en la literatura mundial, 11 incluyen proteinuria de Bence-Jones y 7 de ellos de la clase K ( 90 ). En algunos pacientes con síndrome de Fanconi del adulto, se ha desarrollado, con posterioridad Mieloma Múltiple y amiloidosis, por lo que todos los pacientes con este trastorno deben ser estudiados periódicamente con el fin de detectar la presencia de 1 mieloma ó de una amiloidosis.

**V.- EXPERIMENTACION ANIMAL EN EL ESTUDIO DE LAS**

**GAMMAPATIAS MONOCLONALES**

#### EXPERIMENTACION ANIMAL EN EL ESTUDIO DE LAS GAMMAPATIA MONOCLONALES.-

Aunque los factores causales de las discrasias de células plasmáticas en el hombre todavía no se conocen, es posible -- que algunos conocimientos provengan de estudios de tumores experimentales de células plasmáticas en el ratón. Estos estudios, han demostrado la importancia de factores genéticos, con la demostración de la particular susceptibilidad de la cepa endogámica C<sub>3</sub>H - del ratón y los híbridos F<sub>1</sub> de CBA x DBA/2 para desarrollar tumores espontáneos de células plasmáticas ( 91 ) ( 92 ). Intentando documentar los factores genéticos, se han llevado a cabo estudios cromosómicos en diversos tumores murinos, así como en mielomas humanos y en casos de macroglobulinemia, pero hasta ahora, no se -- han podido documentar anomalías cariotípicas.

La interdependencia de los mecanismos genético y carcinogénico se manifiesta en el grupo interesante de tumores de células plasmáticas experimentales provocadas en la cepa de ratones - BALB/c. Una variedad de neoplasias de células plasmáticas pueden provocarse en esta cepa por implantación intraperitoneal de plásticos, mezclas de aceite mineral y coadyuvantes y aceite mineral solo ( 93 ) ( 94 ). La importancia de los mecanismos genéticos es evidente por la particular susceptibilidad de la cepa BALB/c. para desarrollar tumores de células plasmáticas en respuesta a estas formas de irritación peritoneal crónica ( reticuloendotelial ). Dato importante, la cepa de ratones C<sub>3</sub>H que no desarrolla espontáneamente tumores de células plasmáticas, no es sensible para provocar estos tumores por coadyuvantes intraperitoneales u otros. - Con muchos otros tumores experimentales se han comprobado la interacción de factores genéticos, virus y carcinógenos químicos y físicos.

Aunque los factores genéticos parecen ser importantes en la patogenia de estos tumores, se ha sugerido un posible papel leucemógeno de los virus por haberse encontrado partículas víricas tipo C en los tumores murinos, mediante el microscópio electrónico ( 92 ) - ( 95 ). Sin embargo, los intentos de transmisión de estos tumores, mediante filtrados libres de células han sido infructuosos y el significado de estas partículas víricas en los tumores de células plasmáticas murinas es todavía oscuro.

Hallazgos recientes ( 96 ) ( 97 ) han encontrado evidencia adicional que implica a las bacterias intestinales en la patogénia de los tumores de células plasmáticas en los ratones BALB/c. Este hallazgo, a consistido en demostrar que algunas globulinas - mielomatosas producidas por estos tumores tenían actividad anticuerpo frente a los polisacáridos de ciertas bacterias, incluyendo organismos coliformes del ratón huésped. Todavía no está claro si estas reacciones son inespecíficas ó presentan verdaderas actividades de anticuerpo. De todas formas, parece evidente que el desarrollo de tumores de células plasmáticas, en la cepa murina -- BALB/c., y en otras, se relaciona con las células plasmáticas del intestino y secundariamente con las bacterias intestinales.

La relación de estos patrones de enfermedades en el animal con los mecanismos pato~~g~~énicos responsables de las discrasias de células plasmáticas, en el hombre, es incierta, pero existen - creciente evidencia de que si los mecanismos no son idénticos son por lo menos comparables. Esta evidencia, se basa en el hallazgo de la aparición de discrasia de células plasmáticas sintomática y asintomática de individuos con infecciones crónicas de larga evolución y con procesos inflamatorios crónicos ( 98 ) ( 99 ).

**VI.- HIPOTESIS DE TRABAJO**



#### VI.- HIPOTESIS DE TRABAJO.-

Es a partir de 1.975, a raíz de la publicación de Murray y cols ( 4 ) del estudio del A-Gap ó brecha aniónica en enfermos afectos de Mieloma Múltiple, cuando aparece definirse de forma clara la asociación entre el descenso del A-Gap y la presencia en el suero de una gammapatía monoclonal.

Durante estos últimos años, han sido muy escasas las publicaciones que han hecho mención de forma directa a este problema.

Por este motivo, sentimos la inquietud de estudiar y analizar el A-Gap en una serie de enfermos afectos de gammapatía monoclonal, lo cual nos permitiese a su vez conocer la frecuencia y las distintas correlaciones existentes entre el amplio espectro de gammopatías monoclonales y el A-Gap.

Con el conocimiento de la ya probada relación entre el descenso del A-Gap y el Mieloma Múltiple, nos propusimos intentar relacionar las modificaciones del A-Gap con las distintas clases de Mieloma Múltiple haciendo extensivo el estudio al resto de las entidades que cursan con gammapatía monoclonal.

Con esta finalidad y movidos por esta inquietud, iniciamos el estudio de las modificaciones del A-Gap en los pacientes afectos de Mieloma Múltiple en sus distintas clases, macroglobulinemia de W., desordenes linfoproliferativos con gammapatía monoclonal, gammapatía monoclonal secundaria a neoplasia no reticulares y gammapatía monoclonal de significación desconocida.

VII.- M A T E R I A L.

## VII.- MATERIAL.

Hemos estudiado a 110 pacientes adultos, los cuales presentaban una gammapatía monoclonal detectada en todos ellos por estudio electroforético e inmunolectroforético en sangre y en orina.

De la serie total de 110 enfermos estudiados, 65 fueron varones y 55 hembras. La edad para los pacientes varones estaba comprendida entre 42 y 84 años con una media de edad de 65,2 años. La edad para las hembras estaba comprendida entre 29 y 80 años con una media de edad de 52,3 años. La media de edad global para el total de la serie estudiada fué de 64,7 años. En el ( cuadro nº 6a, b y c ), recogemos el número de orden, edad, sexo y diagnóstico clínico.

Del total de la serie de 110 pacientes, ( cuadro nº 7 ) en 69 se confirmó en diagnóstico de Mieloma Múltiple, de los cuales 40 fueron varones y 29 hembras. La edad media del grupo de varones fué de 67,6 años. La edad media para el grupo de hembras fué de 67,2 años. La edad media global para el grupo de 69 enfermos afectos de Mieloma Múltiple fué de 67,6 años. Del total de la serie de 110 pacientes en 10 enfermos se confirmó el diagnóstico de macroglobulinemia de W., de los cuales 8 fueron varones y 2 hembras. La edad media del grupo de varones fué de 64,2 años. La edad media del grupo de hembras fué de 66 años. Del total de la serie de 110 pacientes, 1 enfermo presentaba enfermedad de cadenas pesadas tipo alfa ( $\alpha$ ). Del total de la serie de 110 paciente, en 2 enfermos se confirmó el diagnóstico de amiloidosis primaria, ambos enfermos fueron hembras y sus edades fueron de 54 y 49 años respectivamente.

### CUADRO GENERAL ENFERMOS

Caso Nº	S	E	Diagnostico	
1	V	53	MIELOMA	IgG <sub>K</sub>
2	V	58	"	"
3	V	55	"	"
4	H	62	"	"
5	H	60	"	"
6	V	65	"	"
7	V	50	"	"
8	V	67	"	"
9	H	61	"	"
10	V	71	"	"
11	V	72	"	"
12	H	61	"	"
13	H	75	"	"
14	V	80	"	"
15	H	61	"	"
16	V	74	"	"
17	V	68	"	"
18	V	61	"	"
19	H	63	"	"
20	H	76	"	"
21	V	82	"	"
22	V	67	MIELOMA	IgG <sub>λ</sub>
23	V	78	"	"
24	H	62	"	"
25	H	71	"	"

Caso Nº	S	E	Diagnostico	
26	V	55	MIELOMA	IgG <sub>λ</sub>
27	H	74	"	"
28	V	60	"	"
29	H	76	"	"
30	H	80	"	"
31	H	65	"	"
32	V	78	"	"
33	V	59	"	"
34	H	73	"	"
35	V	62	"	"
36	V	84	MIELOMA	IgA <sub>K</sub>
37	V	66	"	"
38	V	57	"	"
39	H	69	"	"
40	H	73	"	"
41	V	65	"	"
42	V	77	"	"
43	H	60	"	"
44	V	68	"	"
45	V	73	"	"
46	V	62	"	"
47	V	79	"	"
48	H	65	"	"
49	V	70	"	"
50	V	73	"	"

CUADRO N° 6b

CUADRO GENERAL ENFERMOS

Caso N°	S	E	Diagnostico		Caso N°	S	E	Diagnostico	
51	H	62	MIELOMA	IgA $\lambda$	76	V	46	MACROGLOB. DE W.	
52	V	77	"	"	77	V	64	"	"
53	V	80	"	"	78	H	61	"	"
54	V	76	"	"	79	V	60	"	"
55	H	78	"	"	80	V	58	"	"
56	H	60	"	"	81	H	71	L.L.C.	IgM $\kappa$
57	V	59	"	"	82	V	64	"	"
58	V	61	"	"	83	H	78	"	"
59	V	58	"	"	84	V	68	"	IgM $\lambda$
60	H	64	"	"	85	V	55	"	IgG $\kappa$
61	H	72	"	IgD $\lambda$	86	V	74	"	"
62	V	70	"	NO SECRETOR	87	V	59	"	IgM $\lambda$ +IgG $\lambda$
63	H	74	"	C. LIGERA K	88	V	64	L.L.D	IgM $\kappa$
64	H	65	"	" " " "	89	H	54	"	IgG $\kappa$
65	H	64	"	" " " "	90	H	54	AMLOIDOSIS I <sup>o</sup>	IgG $\lambda$
66	V	66	"	" " " $\lambda$	91	H	49	"	" IgG $\kappa$
67	H	65	"	" " " "	92	H	68	CARCINOMA HEPATOCELULAR	IgG $\kappa$
68	H	70	"	" " " "	93	V	70	"	" " "
69	V	71	"	" " " "	94	V	67	"	" " IgA $\kappa$
70	H	29	ENF. C. PESADA	$\alpha$	95	V	48	"	" " "
71	V	69	MACROGLOB. DE W.		96	V	53	CARCINOMA BRONCO PULMONAR	IgA $\kappa$
72	H	71	"	" " "	97	V	74	"	" " "
73	V	73	"	" " "	98	V	48	"	" " IgA $\lambda$
74	V	75	"	" " "	99	H	72	GAMMAPATIA MONO- CLONAL DE SIG. DESCONOCIDA	
75	V	69	"	" " "					



CUADRO N° 7

GAMMAPATIAS MONOCLONALES			
MIELOMAS	69	62,7 %	
MACROGLOBULINEMIAS	10	9,1 %	
ENF. CADENAS PESADAS	1	0,9 %	
AMILOIDOSIS PRIMARIA	2	1,9 %	
L.L.C.	7	6,4 %	
L.L.D.	2	1,9 %	
CARCINOMA HEPATOCELULAR	4	3,6 %	
CARCINOMA BRONCOPULMONAR	3	2,7 %	
GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA	12	10,8 %	
Nº TOTAL	110	100 %	

	V	H	Nº TOTAL
Nº CASOS	65 (59,1 %)	55 (40,9 %)	110
EDAD MEDIA (Años)	65,2 a.	52,3 a.	64,7 a.

## DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO EN EL GRUPO MIELOMA

	V	H	Nº TOTAL
Nº CASOS	40 (57,9 %)	29 (42,1 %)	69 100 %
EDAD MEDIA (Años)	67a	67a	67a

Del total de la serie de 110 pacientes en 9 se confirmó el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo con paraproteína, de los cuales en 7 se confirmó el diagnóstico de L.L.C., con una edad media para este grupo de 67 años, de estos 5 fueron varones y 2 hembras. En dos pacientes se confirmó el diagnóstico de L.L.D., pobremente diferenciado, siendo 1 varón y el otro hembra con edades de 64 y 54 años respectivamente. Del total de la serie de 110 pacientes, en 7 se confirmó el diagnóstico de gammopatía monoclonal secundaria a neoplasia, de los cuales 4 padecían un carcinoma hepatocelular, de estos 3 fueron varones y 1 hembra. La edad media de este grupo fue de 63,2 años. En 3 enfermos se confirmó el diagnóstico de carcinoma broncopulmonar siendo los 3 varones, con una edad media de 58,3 años. Del total de la serie de 110 pacientes, en 12 se confirmó el diagnóstico de gammopatía monoclonal de significación desconocida. De este grupo, 5 fueron varones y 7 hembras. La edad media de los varones fue de 55 años y la edad media para las hembras fue de 54,7 años.



VIII.- METODOS .

#### VIII.- METODOS.

##### 1) ELECTROFORESIS DEL SUERO.

Buffer de Barbitol sódico 9 gr/l. pH 9,25.

Tiempo de electroforesis 15 minutos a 200 voltios.

Se realizó microelectroforesis sobre un soporte de acetato de celulosa.

Tinción: rojo de Ponceau al 0,2% en tricloroacético al 3%.

Lavado y transparentación: 14% acético y 86% metanol ( repetir 3 veces).

Secado a temperatura ambiente.

Lectura: densitometro supercellomatic de la casa - ATOM.

##### ELECTROFORESIS DE ORINA.-

Se realizó concentración de orina en AMICON ( 100 - veces), y a continuación con la orina concentrada se realizó la misma técnica descrita para la electroforesis del suero.

##### 2) INMUNOELECTROFORESIS DEL SUERO.

Medio de difusión: gel de agarosa (placas de inmuno-electrofilms) suministradas por la casa Kallestad).

Buffer de Barbitol 7,4 gr/l pH 7,6  $\pm$  0,1.

Amperaje: 25 mA cada placa de inmuno-electrofilm - ( 14 x 10,5 cm).

Las placas de inmuno-electrofilm utilizadas contienen 7 pocitos cada una donde son colocados de forma alternativa suero del paciente y suero control.

Cada placa de inmunoelectrofilm contine 6 canales donde son de  
positados los antisueros monoespecíficos.

La duración de la inmunoelectroforesis fué de 45 minutos.

Los antisueros utilizados de rutina son de conejo an  
ti IgG, IgA, IgM. Anti Kapa y anti Lambda.

#### INMUNOELECTROFORESIS DE ORINA.

Previo a la práctica de la inmunoelectroforesis de -  
orina se recogió en todos los pacientes orina de 12 horas y a  
continuación fué concentrada aproximadamente unas 100 veces en  
celdillas de AMICON. La muestra concentrada fué colocada a con  
tinuación en placas de inmunoelectrofilm y a partir de este mo  
mento la técnica utilizada fué similar a la descrita para la  
inmunoelectroforesis del suero.

#### 3) INMUNODIFUSION RADIAL. NEFELOMETRIA.

Se utilizaron placas de inmunodifusión Tri-Parti-  
gen-IgA; Tri-Partigen -IgG; Tri-Partige -IgM del Institut Beh-  
ring.

Las placas de inmunodifusión Tri-Partigen, están  
cubiertas de una capa de gelosa conteniendo un suero anti IgA,  
anti IgG, anti IgM, específico de las cadenas alfa, gamma y Mu  
respectivamente. El antisuero es obtenido por inmunización de  
conejo con las inmunoglobulinas humanas altamente purificadas.

Agentes de conservación utilizados:

- acido de sodio ( 1 gr/1).
- p-(éthyl-mercure-mercapto-) benzosulfonate  
sodique ( 0,1 gr/1).

Suero standard utilizado: suero standard estabilizado  
( Bhringwerke ).

Suero de control utilizado: suero de control Tri-Par-  
tiger.

Bajo control del Instituto Paul-Ehrlich, Bureau Fédé-  
ral des Sérums et Vaccins, Frankfurt/M., Allemagne.

#### 4) DETERMINACION DE CALCIO SERICO.-

La determinación de calcio sérico fué realizada mediañ  
te autoanalizador de SMA 6/60 de Technicon. Este equipo trabaja  
con la metódica de flujo continuo. Las muestras, colocadas en el  
"sampler", son aspiradas por medio de una bomba peristáltica du-  
rante 94 segundos y distribuidas a los 6 canales: al mismo tiem-  
po se inyecta aire para que la muestra quede segmentada. En su -  
flujo, las muestras son dializadas y posteriormente se les incor-  
pora los reactivos desarrollantes de color. Finalmente este co -  
lor es fotometrado y produce una señal eléctrica que es procesa-  
da electronicamente para transformarla en unidades de concentra-  
ción. En consecuencia con las muestras le acompañan controles de  
valores conocidos de cada muestra de que se trata.

El procedimiento seguido para la determinación de cal-  
cio sérico en este equipo de SMA es el correspondiente a la cre-  
solftalemia complezona ( 100 ), que incorpora la 8 hidroxiquino-  
lina para eliminar la interferencia del magnesio. Este procedi -  
miento no es más que una modificación del procedimiento original  
( 101 ).

El suero de control de calibración utilizado fue: Technicon ( TQC )  
Chemistry Calibrator 3.

#### 5) DETERMINACION DE CREATININA SERICA.

La determinación de creatinina sérica fué realizada de la misma manera que ocurrió con el calcio en el autoanalyzer SMA 6/60 de Technicon. El procedimiento analítico para determinaciones de creatinina sérica está basado en este equipo SMA en la reacción de Jaffe, es decir, color desarrollado por el picrato alcalino. La metodología se debe a D.L. Stevens -- and L.T. Skeggs.

El suero control de calibración utilizado fué -- Technicon ( TQC ) Chemistry Calibrator 3.

#### 6) DETERMINACION DE SODIO PLASMATICO.

La determinación de sodio plasmático fué realizado por fotometría de llama.

El suero es aspirado por una bomba peristáltica y al mismo tiempo es extraído por la misma, la solución del standard interno de litio y de agua para llegar a una dilución de la muestra de 1/100. El líquido obtenido es aspirado por efecto venturi por medio de un compresor, pulverizandose. El aerosol formado está compuesto de gotas de tamaño grande y pequeño. Las primeras, caen por densidad y se eliminan mientras que las pequeñas son arrastradas por el aire al quemador. El combustible es propano. Se forma una llama de tipo turbulento que por la -- la presencia de litio toma un color rojocarmesí. En la llama el agua de las gotitas se evapora y por efectos de la temperatura el residuo se volatiliza produciendo la disociación de los elementos, sodio, potasio y litio, los cuales pasan al estado excitado y al volver al estado fundamental emiten radiaciones características.

Evidentemente a mayor número de átomos se producirá mayor intensidad de la radiación.

El espectrofotómetro posee 3 detectores, uno para el sodio, otro para el potasio y otro para el litio con sus filtros correspondientes. Estos detectores producen una señal que convenientemente procesada la transforman en una corriente eléctrica, que alimenta los voltímetros digitales registrados. El litio por encontrarse en cantidad constante durante todas las transformaciones sirve de standard interno para compensar las fluctuaciones de la llama, aspiración de muestras etc. El espectrofotómetro de llama es calibrado con suero de referencia y controlado con suero de control que contiene una cantidad conocida de suero y potasio.

El equipo utilizado es el IL número 243 ( Flame Photometer ).

El suero de referencia utilizado fué: Lab-Trol.

El suero de control utilizado fué: Phat-Trol.

#### 7) DETERMINACION DEL CLORO PLASMÁTICO

La determinación de cloro plasmático fué realizada por el método "Columbimétrico".

La muestra problema es añadida a un medio ácido con sulfúrico y que contiene como cobide protector albúmina. Dicha muestra es sometida a una electrolisis en la que se producen iones  $\text{Ag}^+$ , procedentes de uno de los electrodos y que una vez producidos se unen a los iones  $\text{Cl}^-$  formando  $\text{AgCl}$  INSOLUBLE.

Para mantener los iones Ag en suspensión se utiliza el coloide protector. La cantidad de energía eléctrica consumida en la - electrolisis es registrada mediante un contador. Cuando se produce un exceso de Ag, ó lo que es lo mismo, se ha consumido todo el Cl, este exceso de Ag produce en los restantes electrodos un potencial eléctrico que acciona un "release", y paraliza la electrolisis. Conocidas "las cuentas", que produce un suero con cloro conocido, se puede averiguar la cantidad de cloro en una muestra dada.

El equipo utilizado es el CMT 10 Chloride, Titrator ( Radiometer, Copenhagen ).

El suero de referencia utilizado fué: Lab-Trol.

El suero utilizado fué: Phat-Trol.

#### 8) DETERMINACION DEL BICARBONATO PLASMATICO.

La determinación de este parámetro bioquímico fué realizada por gasometría. El bicarbonato sérico en los equipos gasométricos se determina de forma indirecta por la aplicación de la ecuación de Henderson-Hasselbach. Mediante los electrodos correspondientes es determinado el pH y la  $pCO_2$  por medición directa. Conocidos estos por procedimiento electrónico es hallado el bicarbonato plasmático. Previamente son realizadas las correcciones correspondientes a temperaturas, hemoglobina,  $pO_2$  y presión atmosférica.

El equipo utilizado fué CORNING 175 Automatic pH/ blood gas system ( Scientific Instruments ).

9) VISCOSIMETRIA SERICA.

Se realizó mediante viscosímetro tipo OSTWALD 100.

Agua destilada y suero separadamente se hacen fluir a través de un tubo capilar y el cociente de la duración de flujo ( suero/agua), fué el valor hallado para la viscosidad sérica.

10) A-Gap CALCULADO.

El calculo del A-Gap fué realizado mediante la siguiente formula:  $Na - (Cl + CO_3 H) .$

11) METODICA ESTADISTICA ( 102 ) ( 103 ) ( 104 ) ( 105 )

Los datos obtenidos fueron sometidos a proceso estadístico en una calculadora digital; Atajo Compuporp 443 Statistician, con posibilidad de programación e inscripción de los resultados obtenidos.

Fué calculado el valor de la T Student de cada dato obtenido en cada grupo de enfermedad, y dentro del grupo de mieloma múltiple en cada tipo de mieloma según la inmunoglobulina presente en el suero. Con posterioridad tras consultar las tablas científicas Documenta Geigy, fué obtenido el valor de la P. Con este dato obtuvimos grados de significación estadística en algunos de los parámetros analizados. Posteriormente procedimos al estudio de las curvas de regresión ó grados de correlación entre los distintos valores obtenidos de los distintos parámetros dentro de grupos homogéneos bajo el mismo diagnóstico clínico.



RANGO DE NORMALIDAD CON LOS METODOS UTILIZADOS

		<u>V. Medio DS</u>	<u>Nº Casos</u>
Albumina serica	gr/dl.	3,5 $\pm$ 0,50	200
Calcio sérico	mgr/dl.	9,10 $\pm$ 0,70	200
Creatinina sérica	mgr/dl	0,9 $\pm$ 0,1	200
Sodio sérico	mEq/L.	140 $\pm$ 5	200
Cloro sérico	mEq/L.	101,5 $\pm$ 3,5	200
Bicarbonato sérico	mEq/l	23,5 $\pm$ 1,5	200
A-Gap calculado	mEq/l	12,5 $\pm$ 1,8	20
IgA	mgr/dl.	270 $\pm$ 180	120
IgG	mgr/dl.	1300 $\pm$ 500	120
IgM	mgr/dl.	155 $\pm$ 95	120

IX.- RESULTADOS

## IX.- RESULTADOS.

### 1) EN EL MIELOMA MULTIPLE.

En 69 enfermos de la serie total de 110 se confirmó - el diagnóstico de Mieloma Múltiple ( casos nº 1 al 69 ). (cuando 8 a, b , c,d,e,f,g,). En este grupo, se siguió la siguiente sistemática de estudios: historia clínica, exploración clínica exhaustiva, estudio bioquímico general que comprendía: hemograma, calcemia, creatinina, aclaramiento de creatinina, electroforesis de suero y orina, inmunoelectroforesis en suero y orina, electrolitos en suero ( sodio, potasio y cloro), gasometría venosa y viscosimetría sérica (ocasional ). En este grupo de enfermos fué realizada punción-biopsia de cresta iliaca, con estudio citológico del material obtenido de médula ósea. En todos los enfermos de este grupo, fué realizada serie ósea radiológica completa que comprendía: radiografía de huesos largos, - radiografía P.A. y L. de cráneo, radiografía de pelvis, radiografía de parrilla costal y radiografía de raquis.

Los criterios diagnósticos que se siguieron para este grupo de enfermos fueron los siguientes:

1) Un número aumentado de células plasmáticas anormales, atípicas o inmaduras en la médula ósea, o bien, la comprobación histológica de plasmocitoma extramedular.

2) Presencia de una proteína monoclonal en el suero y/o orina.

3) Lesiones óseas compatibles con las vistas en el - mieloma múltiple.

CUADRO N°8a

Caso N°	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>3</sub> H	A-Gap	Diagnostico
1	V	53	3,4	9,5	1	98	1.675	464	180	135	3,8	105	22	8	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
2	V	58	3,2	8,9	1,2	90	4.000	31	20	130	3,6	101	23	6	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
3	V	55	3	9,1	1,1	92	1.900	40	44	135	3,7	102	24,8	8,2	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
4	H	62	2,5	8,8	1,2	88	3.000	48	71	131	3,9	99	24,5	7,5	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
5	H	60	3,1	9	1,4	70	4.600	143	86	130	3,9	98	24,4	7,6	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
6	V	65	3,3	10	1	80	2.000	126	71	133	3,5	100	24,6	8,4	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
7	V	50	2,8	9,2	1,4	70	6.000	16	40	130	4,1	102	22,8	5,2	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
8	V	67	3	10,4	2,3	30	1.300	27	69	135	4,7	101	20	14	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
9	H	61	2,7	9	0,9	84	2.100	185	104	132	3,4	99	24,5	8,5	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
10	V	71	3,2	10,2	2,1	24	1.255	57	49	134	4,8	101	19	14	MIELOMA IgG <sub>K</sub>

Caso Nº	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
11	V	72	2,9	9,3	2	45	1.974	48	89	135	4,4	100	20	15	MELOMA IgGK
12	H	61	2,9	8,8	1,5	70	3.000	124	78	130	4,2	101	21,3	8,7	MELOMA IgGK
13	H	75	2,6	9	1,2	78	7.600	57	44	123	3,8	99	22	2	MELOMA IgGK
14	V	80	2,5	9,4	1,7	40	3.124	71	89	131	4,8	104	16	11	MELOMA IgGK
15	H	61	3,1	10,2	0,9	88	7.800	25	26	128	3,9	100	24,8	3,2	MELOMA IgGK
16	V	74	3,3	10	1,4	63	1.550	40	64	132	4	99	23,8	9,2	MELOMA IgGK
17	V	68	3,6	9,8	1,2	72	1.700	120	48	134	4,1	102	24,5	7,5	MELOMA IgGK
18	V	61	3,5	9,4	1,1	90	1.500	126	39	135	3,7	103	23,5	8,5	MELOMA IgGK
19	H	63	3,7	10,5	1,1	88	9.000	20	34	129	4	99	25	5	MELOMA IgGK
20	H	76	2,8	10,4	1,3	70	12.500	15	21	121	4,2	101	22	-2	MELOMA IgGK

CUADRO N° 8c

Caso N°	S	E	Alb/ r.	Cd	Cr	AcI. Cr.	I G	I A	I M	Nd	K	Cl	CO H	A-Gd	Dia nostico
21	V	82	2,8	9,8	2	44	2.800	45	23	128	4,4	104	19	5	MIELOMA IgG K
22	V	67	3	10	1,4	68	2.450	320	110	130	4,2	105	21	4	MIELOMA IgG λ
23	V	78	3	9,4	1,2	65	1.500	48	44	132	4	100	23	9	MIELOMA IgG λ
24	H	62	3,4	9,5	1	90	2.600	260	64	130	3,8	101	24	5	MIELOMA IgG λ
25	H	71	2,9	10	1,2	85	5.000	50	140	127	3,9	104	22,7	0,3	MIELOMA IgG λ
26	V	55	3,2	9,3	1	100	2.530	35	20	130	3,7	103	24,5	2,5	MIELOMA IgG λ
27	H	74	2,7	9,4	1,3	74	1.650	85	200	132	3,8	100	23,8	8,2	MIELOMA IgG λ
28	V	60	3,1	10,2	1,3	75	4.300	12	34	129	3,5	105	22	2	MIELOMA IgG λ
29	H	76	2,9	9,4	1,8	60	1.700	230	200	134	4	101	23,5	9,5	MIELOMA IgG λ
30	H	80	2,6	8,9	1,1	68	3.600	40	45	132	3,9	102	24	6	MIELOMA IgG λ

Caso Nº	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
31	H	65	3,1	10,8	1,2	88	7.000	27	30	125	4	101	21,5	2,5	MIELOMA IgG λ
32	V	78	2,9	11	1,3	79	11.000	20	15	123	3,9	99	22	2	MIELOMA IgG λ
33	V	59	3,4	10,8	1,4	80	11.000	20	21	125	3,7	100	22,3	2,7	MIELOMA IgG λ
34	H	73	2,8	10,4	1,4	60	4.500	50	40	127	4,1	101	20	6	MIELOMA IgG λ
35	V	62	3,3	9,4	1,4	68	3.200	82	34	130	4,4	102	22,5	5,5	MIELOMA IgG λ
36	V	84	3	9,1	1,9	38	400	3.100	20	128	4,5	99	19	10	MIELOMA IgAK
37	V	66	3,1	8,9	1,5	64	470	930	20	135	4	106	21,8	7,2	MIELOMA IgAK
38	V	57	2,9	9,4	1,2	85	230	3.560	28	129	3,9	103	23,4	2,6	MIELOMA IgAK
39	H	69	2,8	9,3	1,4	70	590	2.247	62	132	3,8	101	24	7	MIELOMA IgAK
40	H	73	3	9,5	1	82	560	4.100	34	130	3,7	104	23,8	2,2	MIELOMA IgAK

CUADRO N° 8e

Caso Nº	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	Act. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
41	V	65	3,1	9,2	1	90	410	1.300	34	132	3,9	100	25	7	MIELOMA IgAk
42	V	77	3	9,3	1,3	72	300	1.000	120	134	3,7	105	24	5	MIELOMA IgAk
43	H	60	3,2	9,8	0,9	98	550	1.200	32	135	4	108	24	3	MIELOMA IgAk
44	V	68	3,4	9,4	1,4	75	300	470	90	140	3,9	109	25	6	MIELOMA IgAk
45	V	73	2,9	10,1	1,3	74	410	1.300	34	137	4,1	110	23	4	MIELOMA IgAk
46	V	62	3,3	10	1,1	89	880	1.280	30	135	4	108	24	3	MIELOMA IgAk
47	V	79	2,8	9,9	1,2	70	1.083	730	34	136	3,8	109	23	4	MIELOMA IgAk
48	H	65	3,4	9,8	0,9	94	360	1.100	30	135	3,9	107	25,8	2,2	MIELOMA IgAk
49	V	70	3	10,1	1,4	68	580	3.500	71	130	4,4	104	22,4	3,6	MIELOMA IgAk
50	V	73	2,9	10	1,2	74	480	2.910	34	129	4	102	23,5	3,5	MIELOMA IgAk



CUADRO N° 8f

Caso N°	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>3</sub> H	A-Gap	Diagnostico
51	H	62	3,4	9,9	1	95	480	2.148	218	129	3,9	102	23	4	MIELOMA IgA λ
52	V	77	3	9,4	1,3	74	780	560	44	138	4	107	23	8	MIELOMA IgA λ
53	V	80	2,8	8,8	2,1	40	320	761	34	134	4,8	106	20	8	MIELOMA IgA λ
54	V	76	3,1	9,8	2	44	270	1.950	34	130	4,5	104	19	7	MIELOMA IgA λ
55	H	78	3	10	1,2	70	1.000	1.574	160	132	4	103	24	5	MIELOMA IgA λ
56	H	60	3,5	9,7	0,8	88	340	2.944	15	130	3,7	104	25	1	MIELOMA IgA λ
57	V	59	3,6	9,4	1	97	280	921	20	139	3,8	106	25	8	MIELOMA IgA λ
58	V	61	3,2	9,5	1,4	75	250	980	24	134	4	101	24	9	MIELOMA IgA λ
59	V	58	3,8	9,6	1,1	85	620	1.326	39	133	3,9	101	25	7	MIELOMA IgA λ
60	H	64	2,8	10,2	0,9	90	650	4.440	40	128	3,7	104	24	0	MIELOMA IgA λ

CUADRO N°8g

Caso	Nº	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	Acil. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
61	H	72	2,3	8,6	3,2	25	600	31	160	133	5	106	17	10	MIELOMA IgDλ	
62	V	70	3,6	9,2	1	80	3.400	280	64	138	3,8	99	24	15	MIELOMA NO SECRETOR	
63	H	74	2,8	9,8	2,8	47	400	65	12	133	4,4	105	19	9	MIELOMA CADENAS K LIGERAS	
64	H	65	3	9,6	2,4	50	1.100	97	89	140	4,6	107	22	11	MIELOMA CADENAS K LIGERAS	
65	H	64	2,7	9,7	2,2	37	500	57	40	138	4,9	108	19	11	MIELOMA CADENAS K LIGERAS	
66	V	66	2,9	9,5	2,1	47	800	198	49	136	4,6	106	20	10	MIELOMA CADENAS λ LIGERAS	
67	H	65	3	9,8	3	35	540	20	34	139	5,1	109	20	10	MIELOMA CADENAS λ LIGERAS	
68	H	70	2,4	9,7	3,2	32	800	150	35	142	5	106	21	15	MIELOMA CADENAS λ LIGERAS	
69	V	71	2,5	9,3	2,5	35	720	48	35	145	5	107	20	18	MIELOMA CADENAS λ LIGERAS	
70	H	29	4	8,9	0,8	101	1.974	227	83	140	3,7	102	25	13	ENFERMEDAD CADENA PESADA	

CUADRO N°8h

Caso N°	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
71	V	69	3,7	8,8	0,9	90	1.120	126	700	133	3,8	100	26	7	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
72	H	71	3,5	8,9	1	94	230	156	2.450	130	3,8	107	23	0	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
73	V	73	3,6	8,8	1	88	1.100	250	1.500	130	3,9	104	22	4	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
74	V	75	3,2	9,1	1	85	1.300	249	558	135	3,8	99	25	11	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
75	V	69	4	9,2	1,1	94	900	68	2.200	131	3,7	107	22	2	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
76	V	46	4,5	9,4	1	98	1.100	250	1.500	129	3,6	104	22	3	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
77	V	64	4,1	8,9	0,9	104	710	126	1.060	131	3,8	102	24	5	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\kappa$
78	H	61	3,9	9,3	1,1	100	900	297	418	135	3,9	99	24	12	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\lambda$
79	V	60	3,8	9,1	0,9	102	1.600	360	900	132	4	101	24	7	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\lambda$
80	V	58	4,2	8,9	0,8	95	1.120	250	950	131	3,7	102	23	6	MACROGLOBULINEMIA DE W. IgM $\lambda$

CUADRO N° 81

Caso N°	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CDH	A-Gap	Diagnostico
81	H	71	4	8,9	1	80	500	265	240	135	3,6	99	25	11	L.L.C. IgM <sub>K</sub>
82	V	64	4,2	9,1	0,9	90	900	289	245	137	3,9	98	24	15	L.L.C. IgM <sub>K</sub>
83	H	78	3,8	9,9	1	84	780	28	230	140	3,7	100	25	15	L.L.C. IgM <sub>K</sub>
84	V	68	3,9	9,2	1	94	1.100	190	240	136	3,7	101	24	11	L.L.C. IgM <sub>λ</sub>
85	V	55	4,1	8,8	0,8	100	1.300	130	60	134	4	102	23	9	L.L.C. IgG <sub>K</sub>
86	V	74	3,7	8,9	1	75	1.990	170	130	132	3,6	103	22	7	L.L.C. IgG <sub>K</sub>
87	V	59	3,6	9,2	0,9	94	1.200	144	244	130	3,8	98	22	10	L.L.C. IgM <sub>λ</sub> IgG <sub>λ</sub>
88	V	64	4	8,9	1	89	740	142	234	140	4,2	98	25	17	L.L.D. IgM <sub>K</sub>
89	H	54	4,3	8,8	0,8	99	1.825	109	160	139	4	107	23	9	L.L.D. IgG <sub>K</sub>
90	H	54	2,9	7,5	2,9	44	2.244	249	279	130	4,6	102	18	10	AMILOIDOSIS PRIMARIA IgG <sub>λ</sub>

CUADRO N°8j

Caso	N°	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	Act. Cr.	IgG	IgA	IgM	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
91	H	49	2	7,1	4,5	20	2.300	98	32	131	5,4	104	16	11		AMILOIDOSIS PRIMARIA IgGK
92	H	68	2	10,1	1	94	3.120	180	18	128	3,8	98	23	7		CARCINOMA HEPATOCELULAR IgGK
93	V	70	1,9	9,1	1,1	75	2.310	130	24	125	4	99	23	3		CARCINOMA HEPATOCELULAR IgGK
94	V	67	2,1	10,2	1,1	80	830	980	28	138	3,9	100	25	13		CARCINOMA HEPATOCELULAR IgAK
95	V	48	2,4	8,9	1	95	910	458	121	140	3,7	101	25	14		CARCINOMA HEPATOCELULAR IgAK
96	V	53	4	8,8	1	94	820	382	34	126	3,6	98	24	4		CARCINOMA BRONCOPULMONAR IgAK
97	V	74	4,2	9,1	0,9	90	950	540	40	140	3,8	98	24	18		CARCINOMA BRONCOPULMONAR IgAK
98	V	48	4,1	8,9	1	98	1.100	655	40	138	4	100	25	13		CARCINOMA BRONCOPULMONAR IgA <sub>2</sub>
99	H	72	4,2	8,8	0,9	88	210	980	20	130	3,7	104	24	2		GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgAK
100	V	74	4,4	9	0,8	85	721	306	121	137	3,6	106	25	6		GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgAK

CUADRO N°8k

Caso	Nº	S	E	Alb/gr.	Ca	Cr	AcI.	Cr.	IgG	IgA	IgM	Ng	K	Cl	CO <sub>2</sub> H	A-Gap	Diagnostico
101	H	63	3,9	8,9	0,7	90	4.000	330	80	128	3,8	101	23	4			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgGK
102	H	39	4	9,1	0,8	110	2.150	151	194	129	3,9	98	24	7			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgG <sub>2</sub>
103	V	42	3,8	9	0,9	98	2.500	130	95	130	3,8	102	24	4			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgGK
104	V	50	4,1	8,8	1	105	1.850	140	100	135	4,1	107	22	6			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgGK
105	H	38	3,5	8,6	1,1	97	1.900	135	104	135	3,7	106	23	6			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgG <sub>2</sub>
106	H	57	4,2	8,5	1	110	1.700	157	98	132	4,2	101	24	7			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgGK
107	H	59	4,4	9,1	0,8	105	1.340	164	115	140	3,9	109	25	6			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgGK
108	V	62	4,5	9,2	0,9	100	810	720	78	136	4	105	24	7			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgA <sub>2</sub>
109	V	47	3,9	9,5	0,8	97	945	680	64	135	3,7	106	23	6			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgA <sub>2</sub>
110	H	55	3,7	8,9	1	103	846	810	92	131	4,3	101	23	7			GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgA <sub>2</sub>

Todos los pacientes que no reunían estos criterios diagnósticos fueron excluidos de nuestra serie. Así mismo, fueron excluidos de este grupo los pacientes con gammapatía monoclonal de significación desconocida, los cuales se caracterizan, como luego analizaremos, por una proteína sérica monoclonal, cuya concentración es menor de 2 gr/dl, albúmina sérica normal, 5% o menos de células plasmáticas en la médula ósea, ausencia de lesiones óseas compatibles con Mieloma, ausencia de proteinuria de Bence-Jones, ausencia de anemia y un período de observación de al menos 3 años sin cambio y sin desarrollo ninguno de las anormalidades anteriormente citadas. Los pacientes que presentaron plasmocitoma solitario, plasmocitoma extramedular o leucemia de células plasmáticas fueron también excluidos del presente grupo.

De la serie total de 110 enfermos afectados de gammapatía monoclonal en 69 se confirmó el diagnóstico de Mieloma Múltiple (62%) (cuadro nº 7). De este grupo 40 enfermos fueron varones (57,9%) y 29 fueron hembras (42,1%). La edad media para el grupo de varones, hembras y para el grupo total fue de 67 años (cuadro nº 7). De este grupo de 69 enfermos afectados de Mieloma Múltiple (casos - números del 1 al 69 inclusive) (cuadro nº 8 a,b,c,d,e,f,g,) en 35 se detectó en el suero una paraproteína IgG (50,7%), en 25 se detectó en el suero una paraproteína IgA (36,2%) en 1 paciente se detectó en el suero una paraproteína IgD (1,4%) en 1 paciente se objetivó la existencia de un Mieloma no secretor (1,4%) y los 7 pacientes restantes presentaron un Mieloma de cadenas ligeras (10,3%) (cuadro nº 9)

De los 35 enfermos con Mieloma IgG, en 21 se demostraron cadenas K (60%) y en 14 cadenas  $\lambda$  (40%) (cuadro nº 9).

CUADRO N°9

MIELOMAS			
IgG	—	35	— 50,7 %
IgA	—	25	— 36,2 %
IgD	—	1	— 1,4 %
NO SECRETOR	—	1	— 1,4 %
CADENAS LIGERAS	—	7	— 10,3 %
Nº TOTAL		69	100 %

MIELOMA IgG			
IgG <sub>K</sub>	—	21	— 60 %
IgG <sub>λ</sub>	—	14	— 40 %
Nº TOTAL		35	100 %

MIELOMA IgA			
IgA <sub>K</sub>		15	60 %
IgA <sub>λ</sub>		10	40 %
Nº TOTAL		25	100 %

MIELOMA IgD			
IgD <sub>λ</sub>		1	

MIELOMAS CADENAS LIGERAS			
CADENAS LIGERAS K	—	3	— 42,9%
CADENAS LIGERAS λ	—	4	— 57,1%
Nº TOTAL		7	100 %



De los 25 enfermos con Mieloma IgA, en 15 se demostraron cadenas K ( 60% ) y en 10 cadenas  $\lambda$  ( 40% ). El enfermo n° 61 presentó un Mieloma IgD con cadenas  $\lambda$ . De los 7 enfermos afectados de Mieloma de cadenas ligeras ( casos n° 63 al 69 inclusive ), en 3 se demostraron cadenas ligeras K ( 42,9% ) y en 4 se demostraron cadenas ligeras  $\lambda$  ( 57,1% ) ( cuadro n° 9 ).

Del grupo total de 69 enfermos afectados de Mieloma Múltiple en el 94,2 % se detectó una paraproteína en el suero y el 5,8% no se detectó paraproteína sérica ( 1 Mieloma no secretor y 3 Mielomas de cadenas ligeras ).

Del grupo total de pacientes con Mieloma Múltiple, en 60 ( 86,9% ) se demostró la existencia de una paraproteína en el suero IgG ó IgA. De este grupo de 60 pacientes, el 6 se determinó viscosimetría sérica ( casos n° 20,32,33,38, 40 y 60 ). El valor de la viscosimetría sérica en estos 6 pacientes estaba comprendida entre 3,4 y 7. En 2 pacientes se presentó un síndrome de hiperviscosidad clínicamente manifiesto ( casos n° 20 y 60 ). Los valores de la viscosimetría sérica para estos dos enfermos fueron respectivamente de 5,8 y 7,5 ( cuadro n° 10 ).

En todos los enfermos de este grupo se determinó el valor de la albúmina sérica, hallándose descendía ( $\leq 3$  gr/dl ) en 20 varones ( 50% ) y en 20 hembras ( 68,9% ).

El calcio sérico se halló elevado ( $> 9,8$  mgrs/dl ) en 13 varones ( 32,5% ) y en 9 hembras ( 31,03% ).

CUADRO N° 10

VISCOSIMETRIA SERICA				MIELOMA MULTIPLE			
Caso N°	S	E	V	IgG	IgA	IgM	Diagnostico
20 <sup>xx</sup>	H	76	5,8	12.500	15	21	MIELOMA IgG <sub>K</sub>
32	V	78	4	11.000	20	15	MIELOMA IgG <sub>λ</sub>
33	V	59	4,8	11.000	20	21	MIELOMA IgG <sub>λ</sub>
38	V	57	3,4	230	3.560	28	MIELOMA IgA <sub>K</sub>
40	H	73	7	560	4.100	34	MIELOMA IgA <sub>K</sub>
60 <sup>xx</sup>	H	64	7,5	650	4.440	40	MIELOMA IgA <sub>λ</sub>

xx EN AMBOS SE DESARROLLO SINDR. HIPERVISCOSIDAD CLINICAMENTE MANIFIESTO.

### MIELOMA MULTIPLE

		V (40)	H (29)	N° TOTAL (69)
ALBUMINA SERICA	≤ 3 gr/dl.	20 ( 50 %)	20 (68,9 %)	40 (57,9 %)
CALCIO SERICO	> 9,8 mgr/dl.	13 (32,5%)	9 (31,03 %)	22 (28,9 %)
CREATININA SERICA	0,8 - 1,3 mgr/dl	21 (52,5%)	18 (62,06 %)	39 (56,5 %)
" "	> 1,3 mgr/dl	19 (47,5 %)	11 (37,9 %)	30 (43,5 %)
ACL. CREA-TININA	≥ 70 c.c./m.	24 ( 60 %)	20 (68,96%)	44 (63,7 %)
" "	50-70 c.c./m.	6 ( 15 %)	4 (13,79 %)	10 (14,5 %)
" "	30-50 c.c./m.	9 (22,5%)	4 (13,79%)	13 (18,9 %)
" "	< 30 c.c./m.	1 ( 2,5%)	1 (3,44%)	2 (2,9 %)

La creatinina sérica se halló entre 0,8 - 1,3 mgrs/dl en 21 varones ( 52,5% ) y en 18 hembras ( 62,06% ),. Valores de creatinina sérica superiores a 1,3 mgr/dl fueron hallados en 19 varones ( 47,5% ) y en 11 hembras ( 37,9% ).

Del grupo total de 69 enfermos el aclaramiento de creatinina se halló  $\geq 70$  c.c./m en 44 enfermos ( 63,7% ). Valores de aclaramiento de creatinina entre 50-70 c.c./m, fueron hallados en 10 enfermos ( 14,5% ). Valores de aclaramiento de creatinina entre 30-50 c.c./m, fueron hallados en 13 enfermos ( 18,9% ). Valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 30 c.c./m fueron hallados en 2 enfermos ( 2,9% ) ( cuadro nº 10 ).

El sodio sérico se halló  $\geq 135$  mEq/l en 15 varones ( 37,5% ) y en 6 hembras ( 20,7% ). El sodio sérico se halló  $< 135$  mEq/l en 25 varones ( 62,5% ) y en 23 hembras ( 79,3% ).

El cloro sérico se halló entre 98-105 mEq/l en 30 varones ( 75% ) y en 22 hembras ( 75,8% ). El Cloro sérico se halló  $> 105$  mEq/l en 10 varones ( 25% ) y en 7 hembras ( 24,2% ).

Del grupo total de 69 enfermos con Mieloma Múltiple el bicarbonato sérico se halló entre 22-25 mEq/l en 48 enfermos ( 69,6% ). El Bicarbonato sérico se halló  $< 22$  mEq/l en 20 enfermos ( 29% ). El bicarbonato sérico se halló  $> 25$  mEq/l en 1 enfermo ( 1,4% ) ( cuadro nº 11 ).

Del grupo total de 69 enfermos afectados de Mieloma Múltiple en todos de ellos se determinó el valor del A-Gap.

CUADRO N° 11

MIELOMA MULTIPLE

		<u>V(40)</u>	<u>H(29)</u>	<u>Nº TOTAL (69)</u>
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	15 (37,5%)	6 (20,7%)	21 (30,4%)
Na SERICO	< 135 mEq/L.	25 (62,5%)	23 (79,3%)	48 (69,6%)
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	30 (75%)	22 (75,8%)	52 (75,4%)
Cl. SERICO	> 105 mEq/L.	10 (25%)	7 (24,2%)	17 (24,6%)
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	28 (70%)	20 (68,96%)	48 (69,6%)
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	< 22 mEq/L.	12 (30%)	8 (27,58%)	20 (29%)
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	> 25 mEq/L.	0 (0%)	1 (3,44%)	1 (1,4%)

MIELOMA MULTIPLE. VALOR MEDIO INMUNOGLOBULINAS

	<u>Nº CASOS</u>	<u>VALOR MEDIO DE IgG</u>
MIELOMA IgG	35	4.067,95 mgr/dl.
		<u>VALOR MEDIO DE IgA</u>
MIELOMA IgA	25	1.853,25 mgr/dl.

En el grupo control de 20 pacientes normales, el rango de normalidad para el A-Gap, en nuestro medio fué de  $12,5 \pm 1,8$  mEq/l, con unos valores extremos de normalidad entre 10,7-14,3 mEq/l. El A-Gap se halló descendido ( $< 10,7$  mEq/l) en 60 enfermos -- del grupo total ( 86,9% ), de los cuales 34 fueron varones (85%) y 26 hembras ( 89,6% ). El valor medio hallado para el A-Gap en los 60 enfermos en los que se objetivó descendido, fué de 5,64 mEq/l.

El A-Gap se halló elevado ( $> 14,3$  mEq/l) en 4 enfermos del grupo total ( 5,8% ), de los cuales 3 fueron varones -- ( 7,5% ) y 1 hembra ( 3,5% ). El valor medio hallado para el -- A-Gap en los 4 enfermos en los que se objetivó elevado, fué de -- 15,75 mEq/l ( casos n° 11, 62, 68 y 69 ). El A-Gap se halló normal ( 10,7-14,3 mEq/l ) en 5 enfermos del grupo total ( 7,3% ), de los cuales 3 fueron varones ( 7,5% ) y 2 hembras ( 6,9% ). El valor medio hallado para el A-Gap en los 5 enfermos en los que se objetivó normal fué de  $12\frac{1}{2}$  mEq/l. (casos n° 8, 10, 14, 64 y -- 65 ) ( cuadro n° 12 ).

En el grupo total de 69 enfermos con Mieloma Múltiple fueron cuantificadas por inmunodifusión radial las inmunoglobulinas. La cuantificación de IgG en los 35 enfermos afectados de Mieloma Múltiple IgG se halló entre 1.225-12.500 mgr/dl, con un valor medio para la IgG de 4.067,95 mgrs/dl. En el grupo de 25 enfermos con Mieloma Múltiple IgA la cuantificación de la IgA se halló entre 470-4.440 mgr/dl, con un valor medio para la IgA de 1,853,25 mgr/dl. ( cuadro n° 11 ).

CUADRO N°12

MIELOMA MULTIPLE A-Gap

	<u>V (40)</u>	<u>H (29)</u>	<u>Nº TOTAL (69)</u>
A-Gap < 10,7 mEq/L.	34 (85%)	26 (89,6 %)	60 (86,9 %)
A-Gap $\geq$ 14,3 mEq/L.	3 (7,5 %) <sup>(1)</sup>	1 ( 3,5 %) <sup>(3)</sup>	4 ( 5,8 %)
A-Gap 10,7-14,3 mEq/L.	3 (7,5 %) <sup>(2)</sup>	2 ( 6,9 %) <sup>(4)</sup>	5 ( 7,3 %)

(1) CASOS N°s (11, 62, 69)

(2) CASOS N°s ( 8, 10, 14)

(3) CASO N° (68)

(4) CASOS N° (64, 65)

MIELOMA MULTIPLE A-Gap <10,7mEq/L.

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº TOTAL</u>
A-Gap	5,64 mEq/L.	60 (86,9 %)	69 (100 %)

MIELOMA MULTIPLE A-Gap  $\geq$  14,3 mEq/L.

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº TOTAL</u>
A-Gap	15,75 mEq/L,	4 ( 5,8%)	69 (100 %)

MIELOMA MULTIPLE A-Gap 10,7-14,3 mEq/L.

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº TOTAL</u>
A-Gap	12,2 mEq /L.	5 (7,3 %)	69 (100 %)

## IX.- RESULTADOS.

### 2) EN LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM.

En 10 enfermos de la serie total de 110, se confirmó el diagnostico de macroglobulinemia de Waldestrom ( casos n° 71 al 80 ). ( cuadro n° 8 h. ). En este grupo se siguió la misma sistemática de estudio expuesta para el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple.

Los criterios diagnosticos que se siguieron para este grupo de enfermos fueron los siguientes:

- 1) Presencia de anemia severa.
- 2) Linfadenopatía de moderada a severa.
- 3) Hepatoesplenomegalia.
- 4) Infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocitoides.
- 5) Paraproteína IgM, en el suero mayor de 250 mgr/dl.
- 6) Presencia ocasional de síndrome de hiperviscosidad.
- 7) Serie ósea radiológica similar a la realizada en el Mieloma Múltiple.

El número total de enfermos estudiados afectados de macroglobulinemia de W., fué de 10, lo cual representa el 9,1% -- del grupo total de 110 pacientes de la serie afectados de gammopatía monoclonal. De estos 10 enfermos 8 fueron varones ( 80% ) y 2 hembras ( 20% ).

Las edades estaban comprendidas entre 46 y 75 años, con una media de edad de 64,6 años, para el grupo total. Las edades para el grupo de 8 varones estaban comprendidas entre 46 y 75 años con una media de edad de 64,2 años. Las edades de las 2 hembras fueron de 61 y 71 años con una media de edad de 66 años.

En los 10 enfermos se demostró la existencia de una paraproteína IgM en el suero. De estos, 7 eran IgM K ( 70% ) y 3 eran IgM  $\lambda$  ( 30% ). ( cuadro n° 13 ).

En los 10 pacientes de este grupo se determinó la viscosimetría sérica ( casos n° 71 al 80 inclusivos ) y el valor de esta, estaba comprendido entre 1,2 y 5,8. En los casos n° 72 y 75 respectivamente, se hallaron valores de viscosidad plasmática de 5,8 y 5,2 respectivamente, siendo patente en ellos la existencia de un síndrome de hiperviscosidad clínicamente manifestado. En ambos casos, la cuantificación de la paraproteína IgM fué superior a 2.000 mgr/dl. El valor medio de la viscosimetría sérica en este grupo fué de 2,27. ( cuadro n° 13 ).

El calcio sérico fué así mismo normal en los 10 enfermos de este grupo ( 100% ). El valor medio hallado del calcio sérico para este grupo de enfermos fué de 9,04 mgrs/dl.

La albúmina sérica fué normal en los 10 pacientes de este grupo (100% ). El valor medio hallado para la albúmina fué de 3,85 gr/dl.



CUADRO N°13

MACROGLOBULINEMIAS

	<u>V</u>	<u>H</u>	<u>TOTAL</u>
Nº CASOS	8(80%)	2 (20 %)	10 (100 %)
EDAD MEDIA (años)	64,2 a.	66 a.	64,6 a.

MACROGLOBULINEMIAS

IgM	10	$\left\{ \begin{array}{l} \text{K} - 7 \text{ (70\%)} \\ \lambda - 3 \text{ (30\%)} \end{array} \right.$
-----	----	--

VISCOSIMETRIA SERICA					MACROGLOBULINEMIA		
Caso Nº	S	E	V	IgG	IgA	IgM	Diagnostico
71	V	69	1,5	1.120	126	700	MACROGLOBULINEMIA
72 <sup>xx</sup>	H	71	5,8	230	156	2.450	"
73	V	73	1,7	1.100	250	1.500	"
74	V	75	1,3	1.300	249	558	"
75 <sup>xx</sup>	V	69	5,2	900	68	2.200	"
76	V	46	1,6	1.100	250	1.500	"
77	V	64	1,5	710	126	1.060	"
78	H	61	1,2	900	297	418	"
79	V	60	1,4	1.600	360	900	"
80	V	68	1,5	1.120	250	950	"

xx EN AMBOS SE DESARROLLO SINDR. HIPERVISCOSIDAD.

La creatinina sérica fué así mismo normal en los 10 enfermos de este grupo (100% ). El valor medio hallado para la creatinina fué de 0,97 mgr/dl.

El aclaramiento de creatinina fué así mismo normal - en los 10 enfermos de este grupo. El valor medio hallado para el aclaramiento de creatinina fué de 95 c.c./m.

El sodio sérico se encontró  $\geq 135$  mEq/l en 2 enfermos ( 20% ). El sodio sérico se encontró  $< 135$  mEq/l en 8 enfermos ( 80% ). El valor medio hallado para el sodio sérico en el grupo total fué de 131,7 mEq/l.

El cloro sérico se encontró entre 98-105 mEq/l en 8 - enfermos ( 80% ). El cloro sérico se encontró  $> 105$  mEq/l en 2 - enfermos ( 20% ). El valor medio encontrado para el cloro sérico en el grupo total fué de 102,5 mEq/l.

El Bicarbonato sérico se encontró entre 22-25 mEq/l - en 9 enfermos ( 90% ). El Bicarbonato sérico se encontró 25 -- mEq/l en un enfermo ( 10% ). El valor medio encontrado para el bicarbonato sérico en el grupo total fué de 23,5 mEq/l. ( cuadro nº 14 ).

El A-Gap fué determinado en los 10 pacientes de este grupo, encontrándose descendido ( $< 10,7$  mEq/l ) en 8 enfermos - ( 80% ). El valor medio del A-Gap en estos 8 enfermos fué de - 4,25 mEq/l. El A-Gap se encontró normal ( 10,7-14,3 mEq/l ) en 2 pacientes ( 20% ). El valor medio hallado del A-Gap para estos 2 enfermos fué de 11,5 mEq/l.

CUADRO N°14

MACROGLOBULINEMIA

		<u>V (8)</u>	<u>H (2)</u>	<u>Nº TOTAL (10)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
ALBUMINA SERICA	3-4 gr/dl.	8	2	10	3,85 gr/dl.
CALCIO SERICO	8,4-9,8 mgr/dl.	8	2	10	9,04 mgr/dl.
CREATININA SERICA	0,8-1,3 mgr/dl.	8	2	10	0,97 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	≥ 70 c.c./m.	8	2	10	95 c.c./m.
<hr/>					
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	1	1	2 (20%)	131,7 mEq/L.
Na SERICO	< 135 mEq/L.	7	1	8 (80%)	
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	7	1	8 (80%)	102,5 mEq/L.
Cl. SERICO	> 105 mEq/L.	1	1	2 (20%)	
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	7	2	9 (90%)	23,5 mEq/L.
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	> 25 mEq/L.	1	0	1 (10%)	

CUADRO N° 15

MACROGLOBULINEMIA A-Gap

	<u>V (8)</u>	<u>H (2)</u>	<u>Nº TOTAL (10)</u>
A-Gap < 10,7 mEq/L.	7	1	8 (80 %)
A-Gap 10,7 - 14,3 mEq/L.	1	1	2 (20 %)

MACROGLOBULINEMIA A-Gap <10,7 mEq/L.

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº TOTAL</u>
A-Gap	4,25 mEq/L.	8 (80 %)	10 (100 %)

MACROGLOBULINEMIA A-Gap 10,7-14,3 mEq/L.

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº TOTAL</u>
A-Gap	11,50 mEq/L.	2 (20%)	10 (100 %)

MACROGLOBULINEMIA VALOR MEDIO IgM

	<u>VALOR MEDIO</u>	<u>Nº CASOS</u>
IgM	1.223,6 mgr/dl.	10

En los 10 enfermos de este grupo se cuantificó por -  
inmunodifusión radial la inmunoglobulina IgM, encontrándose -  
elevada en todos ellos. Los valores de IgM se encontraron en -  
tre 418 y 2.450 mgr/dl. El valor medio hallado fué de 1.223,6  
mgr/dl ( cuadro nº 15 ).

#### IX.- RESULTADOS.

##### 3) EN LOS SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEINA.

Los criterios diagnósticos que se siguieron para el  
estudio de este grupo de pacientes fueron los siguientes:

- 1) Linfadenopatía prominente.
- 2) Esplenomegalia marcada.
- 3) Un nivel de paraproteína en suero inferior a -  
250 mgr/dl.
- 4) Ausencia de síndrome de hiperviscosidad.
- 5) Estudio por punción-biopsia de cresta iliaca de  
médula ósea, con un patrón en la misma de infil-  
tración monomórfica por células linfomatosas si-  
milares a las existentes en el ganglio linfático.
- 6) Estudio anatomopatológico y citológico de los -  
ganglios linfáticos afectados.
- 7) Estudio radiológico óseo completo.

De la serie total de 110 pacientes afectados de gamma-  
patía monoclonal, 9 eran portadores de un síndrome linfoprolif-  
erativo con paraproteína secundaria ( 8,3% ).

De estos 9 enfermos en 7 se demostró la presencia de una L.L.C. ( 77,8% ) y en 2 enfermos se demostró la existencia de un L.L.D. pobremente diferenciado ( 22,2% ) ( cuadro nº 16 ).

De los 7 enfermos con L.L.C. sus edades estaban comprendidas entre 55 y 78 años con una media de edad de 67 años. De estos 5 fueron varones y 2 hembras. Los dos enfermos con L.L.D. pobremente diferenciada tenían unas edades de 64 y 54 años -- respectivamente siendo 1 varon y otro hembra. Los 9 enfermos de este grupo, se corresponden con los casos nº 81 al 89 inclusivamente ( cuadro nº 8 i. ).

Del grupo de 7 enfermos con L.L.C. 4 eran portadores de una paraproteína IgM ( 57,1% ) y de ellos 3 presentaban una paraproteína IgM K ( 75% ) y 1 presentaba una paraproteína IgM  $\lambda$  ( 25% ). De estos 7 pacientes, 2 enfermos eran portadores de una paraproteína IgG K ( 28,5% ) y un paciente era portador de una paraproteína mixta IgG e IgM, ambas tipo  $\lambda$  ( 14,4% ) ( cuadro nº 16 ).

De los 2 enfermos con L.L.D. pobremente diferenciados, 1 presentó en el suero una IgM K y otro una IgG K ( cuadro nº 16 ).

En los 9 enfermos de este grupo se determinó la viscosimetría sérica, encontrandose normal en todos ellos con un valor medio de 1,03 ( cuadro nº 17 ).

La albúmina sérica se encontró normal en los 9 pacientes ( 100% ). El valor medio fué de 3,95 gr/dl.

CUADRO N° 16

SINDR. LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEINA

L.L.C	_____	7 (77,8 %)
L.L.D	_____	2 (22,2 %)
Nº TOTAL		9 (100 %)

GRUPO L.L.C.

IgM	_____	4 (57,1%)	{ K - 3 (75%) λ - 1 (25%)
IgG	_____	2 (28,5%)	{ K
IgM + IgG	_____	1 (14,4%)	{ λ
Nº TOTAL		7 (100 %)	

GRUPO L.L.D.

IgM	_____	1 (50 %)	{ K
IgG	_____	1 (50 %)	{ K
Nº TOTAL		2 (100 %)	

CUADRO. N° 17

## VISCOSIMETRIA SERICA EN SINDR. LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEIN

Caso N°	S	E	V	IgG	IgA	IgM	Diagnostico
81	H	71	1,2	500	265	240	L.L.C. IgM <sub>K</sub>
82	V	64	1,3	900	289	245	" "
83	H	78	1,5	780	28	230	" "
84	V	68	0,8	1.100	190	240	" IgM <sub>λ</sub>
85	V	55	0,6	1.300	130	60	" IgG <sub>K</sub>
86	V	74	1	1.990	170	130	" "
87	V	59	0,9	1.200	144	244	" IgG <sub>λ</sub> - IgM <sub>λ</sub>
88	V	64	0,8	740	142	234	L.L.D. IgM <sub>K</sub>
89	H	54	1,2	1.825	109	160	" IgG <sub>K</sub>

VALOR MEDIO VISCOSIMETRIA : 1,03 Centipoises.



El calcio sérico fué así mismo normal en todos los pacientes de este grupo ( 100% ). El valor medio para el calcio fué de 9,07 mgr/dl.

La creatinina sérica se encontró normal en todos los enfermos de este grupo ( 100% ). El valor medio para la creatinina sérica fué de 0,93 mgr/dl.

El aclaramiento de creatinina fué así mismo normal en todos los enfermos de este grupo. El valor medio para la creatinina fué de 89,4 u.c./m.

El sodio sérico se halló  $\geq 135$  mEq/l en 6 enfermos ( 66,7% ). El sodio sérico se encontró  $< 135$  mEq/l en 3 enfermos ( 33,3% ). El valor medio hallado para el sodio sérico en el grupo total fué de 135,8 mEq/l.

El cloro sérico se encontró entre 98-105 mEq/l en 8 enfermos ( 88,9% ). El cloro sérico se encontró  $> 105$  mEq/l en un enfermo ( 11,1% ). El valor medio encontrado para el cloro sérico fué de 100,6 mEq/l.

El bicarbonato sérico se encontró entre 22-25 mEq/l en los 9 enfermos ( 100% ). El valor medio hallado para el bicarbonato sérico fué de 23,6 mEq/l ( cuadro nº 18 ).

En todos los pacientes de este grupo, se determinó el A-Gap, encontrándose descendido ( $< 10,7$  mEq/l) en 4 enfermos ( 44,5% ). El A-Gap se encontró entre 10,7-14,3 mEq/l en 2 enfermos ( 22,2% ). El A-Gap se encontró elevado ( $> 14,3$  mEq/l) en 3 enfermos ( 33,3% ). El valor medio del A-Gap en el grupo total fué de 11,55 mEq/l.

CUADRO N° 18

SINDR. LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEINA

		<u>V(6)</u>	<u>H(3)</u>	<u>Nº TOTAL (9)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
ALBUMINA SERICA	3 - 4 gr /dl.	6	3	9 (100 %)	3,95 gr/dl.
CALCIO SERICO	8,4-9,8mgr/dl.	6	3	9 (100 %)	9,07 mgr/dl.
CREATININA SERICA	0,8-1,3 mgr/dl.	6	3	9 (100 %)	0,93 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	≥ 70 c.c./m.	6	3	9 (100 %)	89,4 c.c./m.
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	3	3	6 (66,7%)	135,8 mEq/L.
Na SERICO	< 135 mEq/L.	3	0	3 (33,3%)	
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	6	2	8 (88,9%)	100,6 mEq/L.
Cl. SERICO	> 105 mEq L.	0	1	1 (11,1 %)	
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	6	3	9 (100 %)	23,6 mEq/L.

CUADRO. Nº 19

SINDR. LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEINA      A-Gap

	<u>V(6)</u>	<u>H(3)</u>	<u>Nº TOTAL (9)</u>
A-Gap < 10,7 mEq/L.	3	1	4 (44,5 %)
A-Gap 10,7-14,3 mEq/L.	1	1	2 (22,2 %)
A-Gap > 14,3 mEq/L.	2	1	3 (33,3 %)

SINDR. LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEINA      VALOR MEDIO IgS

	<u>Nº CASOS</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
L.L.C ( IgM)	4	238,75 mgr./dl.
L.L.C. ( IgG)	2	1645 mgr./dl.
L.L.C. (IgG - IgM)	1	1.200- 2 44 mgr./dl.
L.L.D. (IgM)	1	234 mgr./dl.
L.L.D. (IgG)	1	1.825 mgr./dl.

En los 4 pacientes con L.L.C., y paraproteína IgM se cuantificó la IgM por inmunodifusión radial y los valores encontrados oscilaron entre 230-245 mgr/dl, con un valor medio para la IgM de 238,75 mgr/dl. En los 2 pacientes con L.L.C. y paraproteína IgG, los valores de IgG, fueron de 1,300 y ---- 1,990 respectivamente. El valor medio para la IgG fué de 1.645 mgr/dl.

En 1 paciente con L.L.C. y paraproteinemia mixta IgG e IgM la cuantificación de la IgG fué de 1.200 y la cuantificación de la IgM fué de 244.

En 1 paciente con L.L.D. pobremente diferenciado y paraproteína IgM, la cuantificación de esta fué de 234 mgr/dl.

En un enfermo con L.L.D. y paraproteína IgG, la cuantificación de esta fué de 1.825 mgr/dl. ( cuadro nº 19 ).

#### IX.- RESULTADOS.

##### 4) EN LA AMILOIDOSIS PRIMARIA.

Del total de la serie, 2 enfermos estaban afectados de amiloidosis primaria ( 1,9% ). Sus edades respectivas fueron de 54 y 49 años ( casos nº 90 y 91 ), ambas hembras ( cuadro nº 8 i,j. ).

Los criterios diagnósticos que se siguieron en ambas enfermas fueron los siguientes:

1) Demostración histopatológica de la presencia de sustancia amiloide en muestras de mucosa y submucosa rectal con tinciones específicas para la misma.

2) Ausencia tras estudio exhaustivo de patología pre<sub>via</sub> que justificase la presencia de sustancia amiloide ( infecciones crónicas, colagenosis, linfomas, mieloma múltiple etc).

3) Demostración en ambas pacientes de discrasia de células plasmáticas comprobada por electroforesis e inmunoelectroforesis en sangre y orina.

4) Estudio de la médula ósea tras punción-biopsia de cresta iliaca.

5) Ausencia tras estudio radiológico de huesos largos cráneo, pelvis y raquis de lesiones óseas compatibles con Mieloma Múltiple.

En ambas enfermas, se demostró en el suero la existencia de una paraproteína IgG, que en el caso n° 90 fué de tipo  $\lambda$  y en caso n° 91 fué del tipo K.

Ambas enfermas presentaron un descenso del calcio sérico con un valor medio de 7,25 mgr/dl.

Ambas enfermas presentaron hipoalbúminemia con un valor medio de 2,45 gr/dl.

Ambas enfermas presentaron elevación de la creatinina sérica con un valor medio de 3,7 mgr/dl.

Ambas enfermas presentaron insuficiencia renal. El caso n° 90 presentó un aclaramiento de creatinina de 44 c.c./m y la paciente n° 91 presentó un aclaramiento de creatinina de 20 c.c./m. El valor medio hallado de aclaramiento de creatinina en estas dos pacientes fué de 32 c.c./m.

Ambas pacientes presentaron hiponatremia con un valor medio para el sodio de 130,5 mEq/l.

El cloro sérico en las dos enfermas fué normal con un valor medio para el cloro de 103 mEq/l.

Ambas enfermas presentaron disminución del bicarbonato sérico con un valor medio hallado para el bicarbonato de 17 mEq/l.

El A-Gap en el caso n° 90 fué de 10 mEq/l y en el caso n° 91 fué de 11 mEq/l.

La cuantificación de la IgG monoclonal fué de 2.244 mgr/dl. para el caso n° 90 y de 2.300 mgr/dl. en el caso 91 con un valor medio hallado para la IgG de 2.272 mgr/dl. Todos estos datos se expresan de forma esquemática en el [ cuadro n° 20 ).

CUADRO N°20

AMILOIDOSIS PRIMARIA

IgG		2 { K-1 λ-1			
		<u>V</u>	<u>H</u>	<u>Nº TOTAL</u>	
Nº CASOS		0	2	2	
EDAD (Años) MEDIA			51,5a	51,5a	
<hr/>					
ALBUMINA SERICA	< 3 gr/dl.	<u>V(0)</u>	<u>H(2)</u> 2	<u>Nº TOTAL (2)</u> 2 (100 %)	<u>VALOR MEDIO</u> 2,45 gr/dl.
CALCIO SERICO	< 8,4 mgr/dl.		2	2 (100 %)	7,25 mgr/dl.
CREATININA SERICA	> 1,3 mgr/dl.		2	2 (100 %)	3,7 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	< 50 c.c./m.		2	2 (100 %)	32 c.c./m.
Na SERICO	< 135 mEq/L.		2	2 (100 %)	130,5 mEq/L.
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.		2	2 (100 %)	103 mEq/L.
CO <sub>3</sub> H SERICO	< 22 mEq/L.		2	2 (100 %)	17 mEq/L.
A-Gap	< 10,7 mEq/L.		1	1 (50 %)	10 mEq/L.
A-Gap	10,7-14,3 mEq/L.		1	1 (50 %)	11 mEq/L.

#### IX. RESULTADOS.-

##### 5) EN EL GRUPO DE GAMMAPATIAS MONOCLONALES SECUNDARIAS A NEOPLASIAS.

Del grupo total de 110 enfermos en 7 se objetivó la existencia de una gammapatia monoclonal secundaria a neoplasia - (6,3%), de estos 4 presentaban un carcinoma hepatocelular (6,6%) y 3 presentaron un carcinoma broncopulmonar (2,7%).

De este grupo de 7 enfermos, 6 fueron varones (85,7%) y 1 hembra (14,3%). Las edades del grupo oscilaron entre 48 y 74 años con una medida de edad de 61,1 años. La hembra del grupo tenía 68 años. De los cuatro enfermos con carcinoma hepatocelular 3 fueron varones (75%) y 1 hembra (25%). La edad media de este grupo fué de 63,2 años. De los 2 enfermos con carcinoma broncopulmonar, los 3 fueron varones con una media de edad de 58,3 años - (cuadro nº21).

Del grupo de pacientes 4 pacientes, afectados con carcinoma hepatocelular 2 presentaron una paraproteína IgG K (50%), y los otros 2 enfermos una paraproteína IgA K (50%). De los 3 presentaron una paraproteína IgA, en dos de ellos K (66,7%) y en un caso  $\lambda$  (23,3%) (cuadro nº 21).

Todos los pacientes afectos de carcinoma hepatocelular presentaron hipoalbuminemia con un valor medio para la albúmina de 2,1 gr/dl.



CUADRO Nº21

GAMMAPATIAS MONOCLONALES SECUNDARIAS A NEOPLASIAS

CARCINOMA HEPATOCELULAR	4	57,1 %
CARCINOMA BRONCOPULMONAR	3	42,9 %
Nº TOTAL	7	100 %

GRUPO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Ig G	2	{ AMBOS K 50 %
Ig A	2	{ AMBOS K 50 %
Nº TOTAL	4	100 %

GRUPO CARCINOMA BRONCOPULMONAR

Ig A	3	{ K-2 66,7 %
		{ λ-1 23,3 %
Nº TOTAL	3	100 %

GAMMAPATIAS MONOCLONALES SECUNDARIAS A NEOPLASIAS

	<u>V</u>	<u>H</u>	<u>TOTAL</u>
Nº CASOS	6(85,7 %)	1(14,3 %)	7(100 %)
EDAD (años) MEDIA	60 a.	68 a.	61,1 a.
Ca. HEPATOCELULAR	3 (75 %)	1 (25 %)	
Ca. BRONCOPULMONAR	3 (100 %)		

La calcemia fué normal en dos pacientes ( 50% ), con un valor medio de 9 mgr/dl. En los otros dos pacientes ( 50% ) la calcemia se encontro elevada con un valor medio para el calcio de 10,15 mgr/dl.

La creatinina sérica fué normal en los 4 pacientes - de este grupo con un valor medio para la creatinina de 1,05 mgr/dl.

El aclaramiento de creatinina fué superior a 70 cc/m en los 4 pacientes.

En 2 pacientes se encontró hiponatremia ( 50% ), con un valor medio para el sodio de 126,5 mEq/l. En los otros dos enfermos el sodio se encontró normal, con un valor medio de 139 mEq/l.

El cloro sérico se encontró normal en los 4 pacientes con un valor medio de 99,5 mEq/l.

El bicarbonato sérico se encontro normal en los 4 pacientes con un valor medio de 24 mEq/l. ( cuadro nº 22 ).

Del grupo de 3 pacientes afectados de carcinoma broncopulmonar la albúmina sérica fué normal en todos ellos con un valor medio de 4,1 gr/dl.

La calcemia fué asi mismo normal en los 3 pacientes de este grupo con un valor medio de 8,9 mgr/dl.

La creatinina sérica fué asi mismo normal con un valor medio de 0,96 mgr/dl.

CUADRO N° 22

GRUPO CARCINOMA HEPATOCELULAR CON GAMMAPATIA MONOCLONAL

		<u>V(3)</u>	<u>H(1)</u>	<u>Nº TOTAL(4)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
ALBUMINA SERICA	≤ 3 gr/dl.	3	1	4 (100 %)	2,1 gr/dl.
CALCIO SERICO	8,4-9,8 mgr/dl.	2	0	2 (50 %)	9 mgr/dl.
CALCIO SERICO	> 9,8 mgr/dl.	1	1	2 (50 %)	10,15 mgr/dl.
CREATININA SERICA	0,8-1,3 mgr/dl.	3	1	4 (100 %)	1,05 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	≥ 70 c.c./m.	3	1	4 (100 %)	
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	2	0	2 (50 %)	139 mEq/L.
Na SERICO	< 135 mEq/L.	1	1	2 (50 %)	126,5 mEq/L.
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	3	1	4 (100 %)	99,5 mEq/L.
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	3	1	4 (100 %)	24 mEq/L.

GRUPO CARCINOMA BRONCOPULMONAR CON GAMMAPATIA MONOCLONAL

		<u>V(3)</u>	<u>H(0)</u>	<u>Nº TOTAL(3)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
ALBUMINA SERICA	3-4 gr/dl.	3	0	3 (100 %)	4,1 gr/dl.
CALCIO SERICO	8,4-9,8 mgr/dl.	3	0	3 (100 %)	8,9 mgr/dl.
CREATININA SERICA	0,8-1,3 mgr/dl.	3	0	3 (100 %)	0,96 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	≥ 70 c.c./m.	3	0	3 (100 %)	
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	2	0	2 (66,6 %)	139 mEq/L.
Na SERICO	< 135 mEq/L.	1	0	1 (23,4 %)	126 mEq/L.
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	3	0	3 (100 %)	98,6 mEq/L.
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	3	0	3 (100 %)	24,3 mEq/L.

El aclaramiento de creatinina fué superior a 70 cc/m en los 3 pacientes.

De los 3 pacientes de este grupo en 2 se encontró un sodio sérico normal ( 66,6% ), con un valor medio para el sodio de 139 mEq/l, y en 1 paciente se objetivó hiponatremia ( 23,4% ), con un valor medio para el sodio de 126 mEq/l.

El cloro sérico fué normal en los 3 pacientes con un valor normal para el cloro de 986 mEq/l.

El bicarbonato sérico también se encontró normal en los 3 pacientes con un valor medio de 24,3 mEq/l. ( cuadro nº 22 ).

Del grupo de 4 enfermos afectados de carcinoma hepatocelular, en 2 enfermos ( 50% ), se encontró un descenso del A-Gap con un valor medio de 5 mEq/l. En los otros 2 enfermos el A-Gap fué normal con un valor medio de 13,5 mEq/l. ( cuadro nº 23 ).

El valor medio para la IgG encontrada en dos casos de carcinoma hepatocelular fué de 2.715 mgr/dl.

El valor medio para la IgA encontrada en dos casos de carcinoma hepatocelular fué de 719 mgr/dl.

Del grupo de 3 enfermos afectados de carcinoma broncopulmonar el A-Gap se encontró descendido en 1 enfermo ( 33,3% ) con un valor de 4 mEq/l. De los 2 pacientes restantes 1 ( 33,3% ) el A-Gap fué de 13 mEq/l y en otro ( 33,3% ) el A-Gap fué de 18 mEq/l.

Ca. HEPATOCELULAR CON GAMMAPATIA MONOCLONAL A-Gap

		<u>V (3)</u>	<u>H (1)</u>	<u>Nº TOTAL (4)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
A-Gap	< 10,7 mEq/L.	1	1	2 ( 50%)	5 mEq/L.
A-Gap	10,7-14,3 mEq/L.	2	0	2 ( 50%)	13,5 mEq/L.

Ca. HEPATOCELULAR CON GAMMAPATIA MONOCLONAL. VALOR MEDIO IgG

	<u>Nº CASOS</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
IgG	2	2.715 mgr/dl.
IgA	2	719 mgr/dl.

Ca. BRONCOPULMONAR CON GAMMAPATIA MONOCLONAL A-Gap

		<u>V (3)</u>	<u>H (0)</u>	<u>Nº TOTAL (3)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
A-Gap	< 10,7 mEq/L.	1	0	1 (33,3%)	4 mEq/L.
A-Gap	10,7-14,3 mEq/L.	1	0	1 (33,3%)	13 mEq/L.
A-Gap	> 14,3 mEq/L.	1	0	1 (33,3%)	18 mEq/L.

Ca. BRONCOPULMONAR CON GAMMAPATIA MONOCLONAL. VALOR MEDIO IgG

	<u>Nº CASOS</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
IgA	3	525,6 mgr/dl.

En los 3 enfermos afectos de carcinoma broncopulmonar se encontró en el suero, una paraproteína IgA con un valor medio de 525,6 mgr/dl. ( cuadro nº 23 ).

#### IX.- RESULTADOS.

##### 6) EN EL GRUPO DE GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICACION DESCONOCIDA.

De la serie total de 110 enfermos en 12 pacientes se demostró la existencia de una gammapatia monoclonal de significación desconocida ( cuadro 8 j,k. ). ( 10,8% ). De todos ellos en 7 se demostró la existencia de una paraproteína IgG ( 58,3% ) De estos 5 fueron K ( 71,4% ) y 2  $\lambda$  ( 28,6% ). En 5 enfermos se demostró la existencia de una paraproteína IgA ( 41,7% ). De estos 3 fueron K ( 60% ) y 2  $\lambda$  ( 40% ).

De este grupo de 12 pacientes 7 fueron hembras (58,3%) y 5 varones ( 41,7% ). La edad del grupo total osciló entre 38 y 74 años con una edad media de 54,8 años. La edad media para el grupo de varones fué de 55 años y la edad media para el grupo de hembras fué de 54,7 años. ( cuadro nº 24 ).

Todos los enfermos de este grupo fueron sometidos a estudio clínico y bioquímico completo similar al descrito en el grupo de Mieloma Múltiple.

CUADR

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA

IgG	7 (58,3 %)	{ K-5 (71,4 %) λ-2 (28,6 %)
IgA	5 (41,7 %)	{ K-3 (60 %) λ-2 (40 %)
Nº TOTAL	12 (100 %)	

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA

	<u>V</u>	<u>H</u>	<u>TOTAL</u>
Nº CASOS	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12 (100 %)
EDAD MEDIA (años)	55 a.	54,7 a.	54,8 a.

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgG A-Gap

	<u>V (3)</u>	<u>H (5)</u>	<u>Nº TOTAL (7)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
A-Gap < 10,7 mEq/L.	2	5	7 (100 %)	5,7 mEq/L.

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgA A-Gap

	<u>V (3)</u>	<u>H (2)</u>	<u>Nº TOTAL (5)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
A-Gap < 10,7 mEq/L.	3	2	5 (100 %)	5,7 mEq/L.

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA, VALOR MEDIO IgS

	<u>Nº CASOS</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
IgG	7	2.205 mgr/dl.
IgA	5	699,2 mgr/dl.

Los criterios diagnósticos que se siguieron para este grupo de pacientes fueron los siguientes:

1) Presencia de una proteína monoclonal en suero y/o orina en ausencia de evidencia clínica de Mieloma Múltiple, macroglobulinemia de W., amiloidosis ó linfoma en el momento de realizar el diagnóstico.

2) Ausencia de presentación ninguna de las enfermedades citadas anteriormente durante un periodo control de 4 años.

3) La presencia de organomegalías, anemia, tipo y cantidad de inmunoglobulina monoclonal, presencia ó ausencia de - proteinuria de Bence-Jones, no fueron en nuestra serie crite-terios valorables para diferenciar en nuestra serie la gammapatia monoclonal de significación desconocida de las discrasias de células plasmáticas malignas.

Del grupo de 12 pacientes con gammapatia monoclonal, de significación desconocida en 7 se demostró la existencia de 1 paraproteína IgG. En estos 7 enfermos la albúmina serica se encontró en límites normales, con un valor medio de 3,98 gr/dl.

La calcemia fué así mismo normal con un valor medio de 8,85 mgr/dl.

La creatinina sérica fué normal en los 7 pacientes - con un valor medio de 0,9 mgr/dl.

El aclaramiento de creatinina fué superior a 70 cc/m en los 7 pacientes.



El sodio sérico se encontró descendido en 4 enfermos ( 57,1% ) con un valor medio para el sodio de 129,7 mEq/l. En los 3 pacientes restantes el sodio sérico fué normal con un valor medio de 136,6 mEq/l.

El cloro sérico se encontró dentro de límites normales en 4 pacientes ( 57,1% ), con un valor medio para el cloro de 100,5 mEq/l. En los 3 pacientes restantes se encontró un cloro sérico elevado con un valor medio de 107,3 mEq/l.

El bicarbonato sérico se encontró normal en los 7 pacientes de este grupo con un valor medio de 23,5 mEq/l ( cuadro nº 25 ).

Del grupo de 12 pacientes con gammapatia monoclonal de significación desconocida en 5 se demostró la existencia de una paraproteína IgA. En estos 5 enfermos la albúmina sérica se encontró dentro de los límites normales con un valor medio de 4,14 gr/dl.

El calcio sérico se encontró normal en los 5 enfermos con valor medio de 9,08 mgr/dl.

La creatinina sérica fué así mismo normal en los 5 enfermos con un valor medio de 0,88 mgr/dl.

El aclaramiento de creatinina fué superior a 70 cc/m en los 5 enfermos.

El sodio sérico se encontró descendido en 2 pacientes ( 40% ) con un valor medio para el sodio de 130,5 mEq/l.

CUADRO N°25

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgG

		<u>V(2)</u>	<u>H(5)</u>	<u>Nº TOTAL (7)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
ALBUMINA SERICA	3-4 gr/dl.	2	5	7 (100 %)	3,98 gr/dl.
CALCIO SERICO	8,4-9,8 mgr/dl.	2	5	7 (100 %)	8,85 mgr/dl.
CREATININA SERICA	0,8-1,3 mgr/dl.	2	5	7 (100 %)	0,9 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	≥ 70 c.c./m.	2	5	7 (100 %)	
Na SERICO	< 135 mEq/L.	1	3	4 (57,1 %)	129,7 mEq/L.
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	1	2	3 (42,9 %)	136,6 mEq/L.
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	2	2	4 (57,1 %)	100,5 mEq/L.
Cl. SERICO	> 105 mEq/L.	1	2	3 (42,9 %)	107,3 mEq/L.
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	2	5	7 (100 %)	23,5 mEq/L.

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIG. DESCONOCIDA IgA

		<u>V(3)</u>	<u>H(2)</u>	<u>Nº TOTAL (5)</u>	<u>VALOR MEDIO</u>
ALBUMINA SERICA	3-4 gr/dl.	3	2	5 (100 %)	4,14 gr/dl.
CALCIO SERICO	8,4-9,8 mgr/dl.	3	2	5 (100 %)	9,08 mgr/dl.
CREATININA SERICA	0,8-1,3 mgr/dl.	3	2	5 (100 %)	0,88 mgr/dl.
ACLARAM. CREATININA	≥ 70 c.c./m.	3	2	5 (100 %)	
Na SERICO	< 135 mEq/L.	0	2	2 (40 %)	130,5 mEq/L.
Na SERICO	≥ 135 mEq/L.	3	0	3 (60 %)	136 mEq/L.
Cl. SERICO	98-105 mEq/L.	1	2	3 (60 %)	103,3 mEq/L.
Cl. SERICO	> 105 mEq/L.	2	0	2 (40 %)	106 mEq/L.
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> SERICO	22-25 mEq/L.	3	2	5 (100 %)	23,8 mEq/L.

El sodio sérico se encontró normal en 3 pacientes -  
( 60% ) con un valor medio de 136 mEq/l.

El cloro sérico se encontró dentro de límites normales en 3 pacientes ( 60% ), con un valor medio para el cloro -  
sérico de 103,3 mEq/l.

El cloro sérico se encontró elevado en 2 pacientes -  
( 40% ), con un valor medio para el cloro de 106 mEq/l.

El bicarbonato sérico se encontró dentro de los límites normales en los 5 pacientes con un valor medio de 23,8 ---  
mEq/l. ( cuadro nº 25 ).

En los 7 pacientes afectados de gammapatía monoclonal -  
de significación desconocida IgG se encontró un descenso del  
A-Gap en los 7 pacientes ( 100% ), con un valor medio calculado  
para el A-Gap en estos 7 pacientes de 5,7 mEq/l.

En los 5 pacientes afectados de gammapatía monoclonal  
de significación desconocida IgA se encontró un descenso del  
A-Gap en los 5 pacientes ( 100% ) con un valor medio calculado  
para el A-Gap en estos 5 pacientes de 5,6 mEq/l.

El valor medio hallado para la IgG en los 7 pacientes  
afectos de gammapatía monoclonal de significación desconocida -  
IgG fué de 2.205,7 mgr/dl. El valor medio hallado para la IgA -  
en los 5 enfermos afectados de gammapatía monoclonal desconocida  
IgA fué de 699,2 mgr/dl ( cuadro nº 24. ).

### DATOS ESTADISTICOS

#### A) GRUPO MIELOMA MULTIPLE.-

##### 1) MIELOMA IgG.-

	V. Medio DS	T	P
Na sérico	130 $\pm$ 3,62	-16,23	< 0,0005
Cl sérico	101,25 $\pm$ 1,91	-0,65	< 0,25
CO <sub>2</sub> H sérico	22,5 $\pm$ 2,07	-2,78	< 0,01
IgG sérico	3746,5 $\pm$ 2728,2	5,30	< 0,0005
A-Gap calculado	6,44 $\pm$ 3,83	-9,33	< 0,0005

##### 2) MIELOMA IgA.-

	V. Medio DS	T	P
Na sérico	132,96 $\pm$ 3,48	-10,10	< 0,0005
Cl sérico	104,52 $\pm$ 3,02	4,98	< 0,0005
CO <sub>2</sub> H sérico	23,34 $\pm$ 1,77	-0,42	< 0,35
IgA sérica	1853,2 $\pm$ 1172,1	6,78	< 0,0005
A-Gap calculado	5,09 $\pm$ 2,64	-14,02	< 0,0005

##### 3) MIELOMA DE CADENAS LIGERAS.-

	V. Medio DS	T	P
Na sérico	139 $\pm$ 3,91	-0,67	< 0,3
Cl sérico	106,85 $\pm$ 1,34	10,53	< 0,0005
CO <sub>2</sub> H sérico	20,14 $\pm$ 1,06	-8,30	< 0,0005
A-Gap calculado	12 $\pm$ 3,26	-0,40	< 0,4

B) GRUPO MACROGLOBULINEMIA.-

MACROGLOBULINEMIA DE W.

	V. Medio DS	T	P
Na sérico	131,7 $\pm$ 2,05	-12,75	< 0,0005
Cl sérico	102,5 $\pm$ 2,95	1,07	< 0,2
CO <sub>3</sub> H sérico	23,5 $\pm$ 1,35	0	> 0,5
IgM sérica	1223,6 $\pm$ 681,72	4,95	< 0,0005
A-Gap calculado	5,70 $\pm$ 3,77	-5,69	< 0,0005

C) GRUPO GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICACION DESCONOCIDA.

	V. Medio DS	T	P
Na sérico	133,16 $\pm$ 3,68	-6,41	< 0,0005
Cl sérico	103,83 $\pm$ 3,21	2,51	> 0,0125
CO <sub>3</sub> H sérico	23,6 $\pm$ 0,88	0,65	> 0,25
A-Gap calculado	5,66 $\pm$ 1,55	-15,20	< 0,0005

GRUPO DE CORRELACION

A) GRUPO MIELOMA MULTIPLE.-

1) MIELOMA IgG

IgG ----- Na sérico	-0,83
IgG ----- Cl sérico	-0,26
Na sérico -- A-Gap	+0,82
Cl sérico -- A-Gap	-0,14
CO <sub>3</sub> H sérico- A-Gap	-0,25
IgG ----- A-Gap	-0,71

2) MIELOMA IgA

IgA ----- Na sérico	-0,82
IgA ----- Cl sérico	-0,45
Na sérico -- A-Gap	+0,29
Cl sérico -- A-Gap	-0,29
CO <sub>3</sub> H sérico- A-Gap	-0,41
IgA ----- A-Gap	-0,50

GRADO DE CORRELACION

B) GRUPO MACROGLOBULINEMIA.-

MACROGLOBULINEMIA DE W.

IgM ----- Na sérico	-0,73
IgM ----- Cl sérico	+ 0,98
Na sérico --- A-Gap	+ 0,90
Cl sérico --- A-Gap	+ 0,94
CO <sub>2</sub> H sérico - A-Gap	+ 0,64
IgM ----- A-Gap	-0,92

C) GRUPO GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICACION DESCONOCIDA.-

Na sérico ----- A-Gap	+0,39
Cl sérico ----- A-Gap	-0,03
IgG sérica ----- A-Gap	-0,72
IgA sérica ----- A-Gap	-0,48

X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.



#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

De la serie total de 110 pacientes estudiado por nosotros 65 fueron varones ( 59,09% ), y 55 fueron hembras ( 40,01% ) estos datos, son similar a los publicados en otras amplias series de pacientes afectos de gammapatia monoclonal ( 68 ) ( 106 ) De estos 110 pacientes el 97,3% tenian una edad superior a los 40 años, dato que también es concordante con series amplias de enfermos publicadas ( 68 ) ( 106 ).

Dentro de la serie total ( 110 ), el grupo Mieloma Múltiple constituye el 62,7 %. El grupo macroglobulinemia de W. -- constituye el 9,1 %. El grupo de síndromes linfoproliferativos -- con gammapatia monoclonal constituye el 8,3 %. El grupo de gammapatias monoclonales secundarias a neoplasias constituye el 6,3 % El grupo enfermedad de cadenas pesadas constituye el 0,9%. El -- grupo amiloidosis primaria constituye el 1,9 % y el grupo de -- gammapatias monoclonales de significación desconocida constituye el 10,8 %.

#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

##### a) EN EL MIELOMA IgG.-

Del grupo total de enfermos con Mieloma Múltiple ( 69 pacientes ) en 35 ( 50,7% ) se demostró un Mieloma Múltiple IgG, de estos 21 pacientes tenian una IgG tipo K ( 60% ) y 14 tenian una IgG tipo  $\lambda$  ( 40% ).

Esta distribución es similar a la que se refiere en la literatura ( 68 ). En estos 35 pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG existía hipoalbuminemia en 19 pacientes ( 54,2% ). El descenso de la albúmina sérica en el Mieloma Múltiple es un hallazgo bastante frecuente. En la serie de Kyle R.A. ( 68 ), el descenso en la concentración de la albúmina del suero ocurrió en el 52% de los pacientes estudiados. Este dato, se ha relacionado bien con una eliminación aumentada a nivel renal secundaria a la nefropatía del Mieloma ó bien a una disminución en la síntesis por alteración en la función hepática en los pacientes con Mieloma Múltiple. En las amplias series de estudios ( 107 ), la nefropatía mielomatosa aparece aproximadamente entre el 35-45% . En la serie de Kyle ( 68 ) la proteinuria estuvo presente en el 88% de sus pacientes.

En nuestra serie de 35 pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG el 14,28% presentaban en su ingreso un aclaramiento de creatinina inferior a 50 c.c./m. La hipoalbuminemia en este grupo de enfermos se relacionó bien con la insuficiencia renal ó bien con la existencia de un funcionamiento hepático alterado. Este hecho, ha sido ampliamente reseñado en la literatura ( 108 ), y quizás sea debido a infiltración del parénquima hepático por células plasmáticas. En la serie de este autor ( 108 ), existía hepatomegalia en el 21% de los pacientes aumento de la BSP en el 39%, elevación de la fosfatasa alcalina del suero en el 25% y disminución en la concentración de albúmina en el 50%.

En estos enfermos afectados de Mieloma Múltiple IgG (35), el calcio del suero se encontró elevado en 14 enfermos (40%).

La calcemia en las distintas series publicadas en el grupo de mielomas se encontró elevada entre el 20-39% ( 109 ) ( 110 ). El aumento del calcio en el Mieloma Múltiple, suele estar en relación con el grado de afectación ósea demostrable en la radiología; así mismo, parece existir una correlación directa entre el nivel del calcio del suero y la cuantificación de la paraproteína. Otros factores, tales como la deshidratación, insuficiencia renal, etc., pueden contribuir a la elevación sérica del calcio. No se ha demostrado en los pacientes con Mieloma Múltiple, la elaboración de sustancias potencialmente hipercalcemiantes tales como polipéptidos PTH like, prostaglandinas etc., aunque trabajos recientes parecen demostrar ( 111 ) la producción por parte de la célula mielomatosa de un factor activador de los osteoclastos ( FAO ), que puede contribuir directamente en la hipercalcemia de los pacientes con mieloma. En nuestra serie, los niveles más elevados de calcio en el suero, se correlacionaron directamente con el nivel de paraproteína sérica, lo cual está de acuerdo con lo publicado recientemente en la literatura ( 110 ) ( 112 ). ( casos n° 15,19,20,25,31, - 32,33 y 34 ).

En los 35 pacientes afectos con Mieloma Múltiple IgG se objetivó un aclaramiento de creatinina inicial a 50 c.c./m, en 5 enfermos ( 14,2% ). Los factores que parecen condicionar la insuficiencia renal en el Mieloma Múltiple, son numerosos incluyendo como más importantes, la hipercalcemia, depleción, hidrosalina, riñón genuino del mieloma producido por la interacción y precipitación intratubular de la proteína mielomatosa con las células epiteliales del túbulo renal ( 113 ).

Otros factores implicados en la génesis de la nefropatía mielomatososa son la hiperuricemia, la realización de urografía intravenosa inicial ( 114 ) ( 115 ), la hipotensión, la infiltración amiloide del parénquima renal con producción de un síndrome nefrótico, la pielonefritis aguda y crónica y por último la infiltración plasmocitaria del parénquima renal. Los pacientes de nuestro grupo con mieloma IgG y aclaramiento de creatinina, inferior a 50 c.c./m fueron los casos ( nº 8,10,11,14 y 21 respectivamente ).

De los 35 pacientes con mieloma IgG en 30 pacientes ( 85,7% ), objetivamos descenso del sodio sérico. Este hallazgo está reseñado en la literatura como el trastorno electrolítico más frecuente en los pacientes con Mieloma Múltiple ( 2 ). El mecanismo de la hiponatremia parece ser debida al desplazamiento del sodio conteniendo agua por la paraproteína y como consecuencia de ello cada litro de suero contiene más soluto ( proteína ), y por ello menos cantidad de sodio por cada litro de suero. De esto, se deduce que debe existir una correlación entre la cuantificación de la inmunoglobulina y el descenso del sodio sérico. En nuestra serie las hiponatremias más significativas se correlacionan con los niveles más elevados de paraproteína en el suero (casos números 7,13,15,19,20,25,31,32, y 33). El valor medio hallado para el sodio en el Mieloma IgG fué de  $130 \pm 3,62$  mEq/l. ( T-16,23 ) (  $P < 0,0005$  ). El grado de correlación estadística hallado entre los niveles de IgG y el sodio plasmático fué de -0,83. De lo expuesto, podemos reducir que en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgG se encontró un descenso del sodio estadísticamente significativo

vo (  $P < 0,0005$  ) demostrándose a su vez la existencia de una correlación directa entre los niveles de IgG y los niveles de sodio plasmático grado de correlación (  $-0,83$  ).

De los 35 enfermos con Mieloma Múltiple IgG objetivamos un aumento de la viscosimetría sérica en tres pacientes -- (  $8,6\%$  ) casos números 20,32 y 33. En 1 paciente, caso número 20 se presentó un síndrome de hiperviscosidad clínicamente manifiesto. En el Mieloma Múltiple la viscosimetría sérica, depende de las propiedades físioquímicas propias de la inmunoglobulina monoclonal. Así mismo, existe una relación directa entre el grado de viscosidad sérica y la capacidad intrínseca de la paraproteína para formar agregados ó para polimerizarse ( 116 ). No parece existir una relación de síndrome de hiperviscosidad, ya que están reseñados pacientes con viscosimetría del suero superiores a 10 centipoises sin que hayan desarrollado un síndrome de hiperviscosidad ( 68 ).

De los 35 pacientes con Mieloma Múltiple IgG, se objetivó un descenso del A-Gap en 31 pacientes (  $88,6\%$  ). El valor medio hallado para el A-Gap en el mieloma IgG fué de  $6,44 \pm 3,83$  mEq/l (  $T=9,33$  ) (  $P < 0,0005$  ), de lo que se deduce que el descenso del A-Gap en el Mieloma Múltiple IgG fué estadísticamente significativo. Todos los enfermos que presentaron descenso del A-Gap tenían un sodio sérico descendido. El grado de correlación estadística entre la tasa de sodio sérico y el A-Gap calculado para el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgG fué de 0,82. Como ya hemos citado anteriormente el descenso del sodio sérico se correlacionó con los niveles de IgG plasmáticos. El grado de correlación estadística entre la IgG y el sodio sérico fué de (  $-0,83$  ).

El cloro sérico se halló dentro de límites normales en el grupo de pacientes con Mieloma IgG. El valor medio para el cloro hallado en este grupo de pacientes fué de  $101,25 \pm 1,91$  mEq/l ( T-0,65 ) (  $P > 0,25$  ). Así mismo el valor del bicarbonato sérico se halló dentro de límites normales en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgG. El valor medio hallado de bicarbonato sérico en este grupo fué de  $22,5 \pm 2,07$  mEq/l ( T-2,78 ) (  $P < 0,01$  ). El grado de correlación estadística entre el cloro sérico y el A-Gap calculado fué de ( -0,14 ). El grado de correlación estadística entre el bicarbonato sérico y el A-Gap calculado fué de ( - 0,25 ).

De los 35 pacientes con Mieloma Múltiple IgG, 3 pacientes tenían un A-Gap normal y 1 elevado. En todos ellos ( 4 pacientes ) se objetivó una insuficiencia renal con un descenso de bicarbonato sérico en los cuatro pacientes ( casos números 8, 10, 11 y 14 ); cabría esperar por tanto que en estos casos, existiría una elevación del A-Gap por la acidosis metabólica de origen renal, por lo que la normalización del A-Gap en 3 pacientes, la relacionamos con la existencia en ellos de gammapatía monoclonal en el suero, que por así decirlo, neutralizaría el ascenso del A-Gap motivado por la acidosis metabólica de origen renal presente en todos ellos.

El descenso del A-Gap en el grupo de enfermos con Mieloma Múltiple ha sido estudiado recientemente ( 4 ) ( 11 ) ( 12 ), responsabilizando del descenso del A-Gap a la presencia en el suero de estos enfermos de la paraproteína con una carga neta - mente catiónica ( 1 ), que obligaría a un ascenso de los aniones medibles ( cloro y bicarbonato ) del suero y esto resultaría en un descenso del A-Gap.

En nuestro grupo de Mieloma Múltiple IgG la causa del descenso se relacionó directamente con el descenso del sodio sérico y -  
nó con los niveles de cloro y bicarbonato. También hallamos -  
una correlación entre los niveles de IgG y el A-Gap calculado,  
siendo esta de ( -0,71 ).

#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.-

##### b) EN EL MIELOMA IgA.

Del grupo total de enfermos con Mieloma Múltiple -  
( 69 pacientes ), en 25 ( 36,2% ), se demostró un Mieloma Múltiple IgA, de estos 15 pacientes tenían una IgA tipo K ( 60% ) y 10 tenían una IgA tipo  $\lambda$  ( 40% ). Esta distribución es similar a la que se refiere en la literatura ( 68 ) ( 106 ). En estos 25 enfermos afectados de Mieloma Múltiple IgA existía hipoalbuminemia en 13 pacientes ( 52% ), dato similar al publicado - en la literatura ( 68 ). En 3 enfermos de este grupo ( 12% ) - existía insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 c.c./m. La hipoalbuminemia en este grupo de enfermos al igual que en el Mieloma Múltiple IgG la relacionamos bien con la insuficiencia renal ó bien con la existencia de un funcionalismo hepático alterado.

En estos 25 pacientes afectados de Mieloma Múltiple -  
IgA, el calcio del suero se encontró elevado en 8 enfermos --  
( 32% ) ( casos nº 45, 47, 49, 50, 55 y 60 ). Como en el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG, la calcemia se correlacionó con la tasa de paraproteína sérica.

En los 25 pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgA, se objetivó un aclaramiento de creatinina inicial inferior a - 50 c.c./m, en 3 enfermos ( 12% ), ( casos números 36,53 y 54). Las consideraciones hechas anteriormente para el Mieloma IgG - sin aplicables para este grupo.

De los 25 pacientes con Mieloma Múltiple IgA en 16 - pacientes ( 64% ) objetivamos descenso del sodio sérico. El mecanismo del descenso está referido en el grupo de Mieloma IgG. En este grupo el descenso del sodio sérico se correlacionó directamente con los niveles plasmáticos de IgA ( grado de correlación -0,82 ). El valor medio hallado para el sodio en el Mieloma IgA fué de  $132,96 \pm 3,48$  mEq/l. ( T-10,10 ) (  $P < 0,0005$  ). De los expuesto, podemos deducir que en el grupo de pacientes con Mieloma IgA se encontró un descenso del sodio estadísticamente significativo (  $P < 0,0005$  ), demostrandose a su vez la existencia de una correlación directa entre los niveles de IgA y los niveles de sodio plasmático ( -0,82 ).

De los 25 pacientes con Mieloma Múltiple IgA, objetivamos un aumento de la viscosimetría sérica en 3 pacientes -- ( 12% ) ( casos números 38,40 y 60 ). En un paciente, caso número 60 se presentó un síndrome de hiperviscosidad clínicamente manifiesto. En este grupo al igual que en el anterior, la viscosimetría del suero se relacionó directamente con el nivel de paraproteína sérica ( casos número 38, 40 y 60 ).

De los 25 pacientes con Mieloma Múltiple IgA, se objetivó un descenso del A-Gap en los 25 pacientes ( 100% ).



El valor medio hallado para el A-Gap en el Mieloma IgA fué de  $5,09 \pm 2,64$  mEq/l. ( T-14,02 ) (  $P < 0,0005$  ), de lo que se deduce que el descenso del A-Gap en el Mieloma Múltiple IgA fué estadísticamente significativo. El grado de correlación estadística entre la tasa de sodio sérico y el A-Gap calculado para el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgA fué de 0,29.

El cloro sérico se halló elevado con un valor medio de  $104,52 \pm 3,02$  mEq/l ( T-4,98 ) (  $P < 0,0005$  ). El bicarbonato sérico se halló dentro de los límites normales en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgA. El valor medio hallado del bicarbonato sérico en este grupo fué de  $23,34 \pm 1,77$  mEq/l -- ( T-0,42 ) (  $P < 0,35$  ). El grado de correlación estadística entre el sodio sérico y el A-Gap calculado fué de 0,29. El grado de correlación estadística entre el cloro sérico y el A-Gap calculado fué de ( -0,29 ).

Todos los pacientes de este grupo que presentaron descenso del sodio sérico cursaron con un cloro sérico normal, excepto el caso número 53 que presentó hiponatremia ( 134 mEq/l ) e hipercloremia ( 106 mEq/l ). Aquellos pacientes que presentaron un sodio sérico normal, en todos ellos, se objetivó una elevación del cloro sérico ( casos números 37,43,44,45,47,48,52 y 57 ). De este se desprende que el descenso del A-Gap en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgA se correlacionó -- con la hiponatremia, la hipercloremia ó ambas, al contrario de lo que ocurrió con el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgG, en los cuales el descenso del A-Gap se correlacionó directamente con la hiponatremia.

De acuerdo con lo descrito en la literatura el descenso del -- A-Gap en los pacientes afectos de Mieloma Múltiple IgA está más de acuerdo con las hipótesis de Murray y cols. Los casos números 36, 53 y 54 que presentaban insuficiencia renal con descenso del bicarbonato sérico, también presentaron descenso del A-Gap calculado.

#### X.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

##### C) EN EL MIELOMA IgD.

Del grupo total de enfermos con Mieloma Múltiple (69 pacientes) en 1 (1,4%), se demostró la existencia de un Mieloma Múltiple IgD tipo  $\lambda$  (caso número 61). (Cuadro nº 8 g).

En este paciente, se objetivó una albúmina sérica de 2.3 gr/dl, normocalcemia, una creatinina sérica de 3.2 mgr/dl, un aclaramiento de creatinina de 25 c.c./m, un sodio sérico de 133 mEq/l y cloro sérico de 106 mEq/l. El A-Gap calculado en esta enferma de 72 años con Mieloma Múltiple IgD, fué de 10 mEq/l. La cuantificación de la inmunoglobulina IgD en este caso fué de 1.100 mgr/dl. Como se describe ampliamente en la literatura (72), nuestra enferma también presentó insuficiencia renal severa como dato inicial así como, cadenas ligeras tipo  $\lambda$ , dato que también se corresponde con lo descrito en la literatura. El 90% de las paraproteínas monoclonales IgD son del tipo  $\lambda$  (43).

## X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

### d) EN EL MIELOMA NO SECRETOR.

Del grupo total de enfermos con Mieloma Múltiple (69 pacientes), en 1 (1,4%) se demostró un Mieloma no secretor ( caso número 62 ).

Este caso fué un varon de 70 años. La albúmina sérica, calcio sérico, creatinina sérica, aclafamiento de creatinina, sodio, cloro y bicarbonatos séricos, estuvieron dentro de los limites normales. El A-Gap calculado fué de 15 mEq/l. La cuantificación de las inmunoglobulinas en este caso mostró un notable aumento de la IgG, aumento discreto de la IgA y valor normal de la IgM. Dos punciones medulares resultaron negativas. El estudio histológico de tumoración ósea a nivel de la clavícula derecha demostró una proliferación en sábana de células plasmáticas con irregularidades morfotintoriales de los núcleos con mitosis atípicas ocasionales. Los estudios de inmufluorescencia fueron negativos en la médula ósea. En nuestra serie de pacientes con Mieloma Múltiple representó el 1,4%. En la serie de Kyle representó el 0,43% y en la serie de Osserman representó el 1%.

Existen publicado en la literatura mundial dos tipos de Mieloma no secretor. En primer lugar, existen pacientes con Mieloma en los que tras realizar estudio de inmufluorescencia en las células tumorales se comprueba la presencia de inmunoglobulina, este seria, el denominado Mieloma Múltiple sintetizador pero no secretor de inmunoglobulina ( 117 ) ( 118 ) - ( 119 ) ( 120 ).

En el otro grupo de pacientes de estudio por inmunofluorescencia de las células tumorales es negativo, denominándose a este grupo Mieloma Múltiple no sintetizador ( 121 ) ( 122 ) ( 123 ) ( 124 ), como en este caso de nuestro grupo. Es de reseñar en nuestro caso de Mieloma Múltiple no sintetizador que el nivel sérico de las inmunoglobulinas no se encontraba descendido en discrepancia con los datos publicado, todos los cuales curaron con descenso de las inmunoglobulinas ( 122 ) ( 123 ) ( 124 ) - ( 125 ).

#### X.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.-

##### e) EN EL MIELOMA DE CADENAS LIGERAS.-

Del grupo total de enfermos con Mieloma Múltiple (69 pacientes ), en 7 se demostró un Mieloma de cadenas ligeras - ( 10,3% ), de estos, 4 pacientes presentaron cadenas ligeras tipo  $\lambda$  ( 57,1% ) y 3 pacientes presentaron cadenas ligeras tipo K ( 42,9% ).

Los 7 pacientes afectados de Mieloma de cadenas ligeras presentaron hipoalbúminemia. De la misma manera los 7 pacientes presentaron insuficiencia renal como dato inicial con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 c.c./m en todos ellos, - por lo que es lógico considerar que el descenso de la albúmina sérica en los 7 pacientes afectados de Mieloma de cadenas ligeras estuvo en relación con la insuficiencia renal presente en todos ellos. Este dato, contrasta con lo previamente analizado en el grupo de pacientes con Mieloma Múltiple IgG e IgA.

El calcio sérico se halló normal en los siete pacientes, si bien es de reseñar que en todos ellos se encontró en los límites altos de la normalidad.

El sodio sérico se encontró dentro de los límites normales en 6 pacientes y descendido en 1 paciente. El valor medio hallado para el sodio en los 7 pacientes afectados de Mieloma de cadenas ligeras fué de  $139 \pm 3,91$  ( T-0,67 ) (  $P < 0,3$  ).

El cloro sérico se halló elevado con un valor medio de  $106,85 \pm 1,34$  mEq/l ( T+10,53 ) (  $P < 0,0005$  ).

El bicarbonato sérico se encontró descendido con un valor medio de  $20,14 \pm 1,06$  mEq/l ( T-8,30 ) (  $P < 0,0005$  ).

El valor medio del A-Gap calculado para los 7 pacientes afectados de Mieloma de cadenas ligeras fué de  $12 \pm 3,26$  mEq/l ( T-0,40 ) (  $P < 0,4$  ).

En este grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple de cadenas ligeras no objetivamos descenso del A-Gap con valor estadísticamente significativo. Tal y como está reseñada en la literatura en 6 enfermos ( 90% ) se objetivó la presencia de acidosis metabólica de origen renal por insuficiencia renal.

#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

##### f) EN LA ENFERMEDAD DE CADENAS PESADA ALFA.

Del grupo total de enfermos con gammopatía monoclonal ( 110 pacientes ), en 1 se demostró una enfermedad de cadena pesada alfa ( 0,9% ).

La enfermedad de cadena pesada alfa corresponde el caso número 70 y fué una hembra de 29 años.

La albúmina sérica, el calcio, creatinina, aclaramiento de creatinina, sodio, cloro y bicarbonato sérico, se encontraron dentro de los límites normales. Así mismo el A-Gap calculado fué normal 13 mEq/l.

La enfermedad de cadena pesada alfa descrita por Seligman y cols en 1.968 ( 126 ) es una discrasia de células plasmáticas que se caracterizan por la presencia en el suero de polipeptidos inmunoquímicamente relacionados con el fragmento Fc de la cadena pesada de la inmunoglobulina IgA. Esto se asocia con infiltración linfoplasmocitaria de la lámina propia intestinal y síndrome malabsortivo intestinal grave. En gran número de pacientes con enfermedad de cadena pesada alfa existe un linfoma intestinal primario. Sin embargo, las relaciones existentes entre este linfoma y la enfermedad de cadena pesada alfa están sometidas a controversia ( 127 ) ( 128 ). En la literatura mundial, se han publicado más de 100 casos desde la publicación original, de Seligman ( 129 ). En la literatura española tan solo se han publicado 5 enfermos con linfoma intestinal primario asociado con enfermedad de cadenas pesadas alfa, al igual que ocurría en nuestra paciente ( 130 ) ( 131 ) ( 132 ) ( 133 ) -- ( 134 ).

Nuestra enferma tenía 29 años de edad con un cuadro clínico y analítico compatible con malabsorción intestinal. La inmunoelectroforesis con antisuero monoespecífico anticadenas pesadas alfa detectó un arco de precipitación que correspondía a la cadena pesada alfa. La biopsia intestinal demostró la infiltración difusa de la lámina propia por células atípicas linfoplasmocitarias.

## X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

### g) EN LA MACROGLOBULINEMIA DE W.

De la serie total de enfermos con gammapatia monoclonal ( 110 pacientes ), en 10 se demostró la existencia de macroglobulinemia de W. ( 9,1% ). De estos 10 enfermos 8 fueron varones y 2 hembras. Las edades estuvieron comprendidas entre 46 y 75 años. De estos 10 pacientes, en todos ellos se demostró en el suero por inmunoelectroforesis la presencia de una paraproteína IgM. En 7 pacientes la IgM fué del tipo K y en 3 pacientes fué del tipo  $\lambda$ . El porcentaje de macroglobulinemia dentro de la serie total es aproximadamente similar a lo publicado en la literatura.

La albúmina sérica, el calcio, la creatinina, y el aclaramiento de creatinina fueron normales en los 10 pacientes de este grupo.

El sodio sérico se encontró descendido en 8 pacientes ( 80% ) y normal en 2 pacientes ( 20% ). El valor medio hallado para el sodio sérico en el grupo de 10 pacientes afectados de macroglobulinemia fué de  $131,7 \pm 2,05$  mEq/l ( T-12,75 ) (  $P < 0,0005$  ). De esto, podemos deducir que en el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia se objetivó un descenso del sodio sérico estadísticamente significativo.

El cloro sérico se encontró normal en 8 enfermos (80%) y elevado en 2 ( 20% ). El valor medio hallado para el cloro sérico fué de  $102,5 \pm 2,95$  mEq/l ( T+1,07 ) (  $P < 0,2$  ).

El bicarbonato sérico se encontró normal en 9 pacientes ( 90% ) y elevado en 1 paciente ( 10% ). El valor medio hallado para el bicarbonato sérico en este grupo fué de  $23,5 \pm 1,35$  mEq/l. ( T 0 ) (  $P > 0,5$  ).

El A-Gap se encontró descendido en 8 enfermos ( 80% ) y normal en 2 pacientes ( 20% ). El valor medio hallado para el A-Gap en el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia fué de  $5,70 \pm 3,77$  mEq/l ( T- 5,69 ) (  $P < 0,0005$  ). De esto podemos deducir que en el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia de W. se objetivó un descenso del A-Gap estadísticamente significativo.

El valor medio hallado para la IgM fué de  $1.223,6 \pm 681,72$  mgr/dl ( T+4,95 ) (  $P < 0,0005$  ).

El grado de correlación estadística entre la IgM y el cloro sérico fué de ( +0,98 ).

El grado de correlación estadística entre el sodio sérico y el A-Gap fué de ( +0,90 ).

El grado de correlación estadística entre el cloro sérico y el A-Gap fué de ( -0,94 ).

De todo esto podemos deducir que el descenso del A-Gap se correlacionó con el descenso del sodio sérico y con el ascenso del cloro

De la misma manera existía una correlación entre la tasa de IgM y el descenso del sodio y a su vez entre la tasa de IgM y el ascenso del cloro sérico.



De la misma manera se demostró una correlación directa entre la tasa de IgM y el descenso del A-Gap con un grado de correlación de ( -0,92 ).

No existen trabajos en la literatura referidos al estudio del A-Gap en la macroglobulinemia de W. Dada la correlación estrecha entre la elevación de la IgM del suero y el descenso del sodio plasmático, pensamos que esto pueda ser debido al desplazamiento del sodio sérico por la paraproteína IgM dado su elevado peso molecular y la forma estructural del pentámero de la IgM. En 2 enfermos de este grupo ( casos números 72, y 75 ) se observó una elevación del cloro sérico concomitante con un descenso del sodio sérico. Estos 2 pacientes tenían los mayores niveles de IgM sérica del grupo ( 2.450 y -- 2.200 mgr/dl respectivamente ). En estos dos casos el descenso del A-Gap probablemente este en relación por un lado con el desplazamiento del sodio por la paraproteína IgM y por otra parte el ascenso del cloro sérico estuvo presente para contrabalancear la carga netamente cationica de la paraproteína IgM. En un paciente el bicarbonato sérico se halló elevado ( caso número 71 ), concomitantemente con el descenso del sodio sérico, lógicamente el mecanismo fisiopatológico del ascenso del bicarbonato en este paciente sera similar al descrito para el ascenso del cloro.

Por todo lo expuesto, podemos resumir que el descenso del A-Gap encontrado en los pacientes con macroglobulinemia de W. es multifactorial, relacionandose con el descenso del sodio sérico y además con el aumento del cloro ó del bicarbonato en el suero.

En los 10 pacientes afectados de macroglobulinemia de W., se realizó viscosimetría sérica encontrándose elevada en 2 pacientes ( casos números 72 y 75 ). Ambos pacientes desarrollaron un síndrome de hiperviscosidad clínicamente manifiesta. El caso número 72 presentó disminución del nivel de conciencia diatesis hemorrágica y examen de fondo de ojo compatible con síndrome de hiperviscosidad. El paciente número 75 presentó diatesis hemorrágica e insuficiencia cardíaca congestiva. En ambos pacientes el tratamiento empleado fué plasmaferesis periódica y Dpenicilamina con lo que desaparecieron los síntomas olfínicos y descendió el nivel de la viscosimetría sérica, si bien ambos pacientes siguieron presentando valores de viscosimetría sérica discretamente elevados. Concomitantemente ambos pacientes recibieron tratamiento con Melfalan y Prednisona. En ambos pacientes el A-Gap calculado fué el más bajo de este grupo siendo de 0 y 2 mEq/l respectivamente.

#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.-

##### h) EN LOS SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON PARAPROTEINA.-

De la serie total de enfermos con gammapatía monoclonal ( 110 pacientes ), en 9 se demostró la existencia de síndrome linfoproliferativo con gammapatía monoclonal ( 8,3% ). De estos, 7 pacientes estaban afectados de L.L.C. ( 77,8% ) y 2 pacientes estaban afectados de L.L.D. pobremente diferenciado ( 22,2% ).

De los 7 pacientes afectados de L.L.C., en 4 se evidenció en el suero la presencia de una paraproteína IgM ( 57,1% ), de estos 3 fueron IgM tipo K ( 75% ) y 1 IgM tipo  $\lambda$  ( 25% ). 2 pacientes presentaron una paraproteína IgG ambas tipo K y 1 paciente presentó paraproteinemia mixta IgG  $\lambda$  e IgM  $\lambda$  ( caso nº 87 ). - Estos hallazgos son concordantes con los datos publicados en la literatura, ya que existe una incidencia aumentada de gamma patía monoclonal en los pacientes con desordenes linfoproliferativos. En estos, existe una mayor frecuencia de paraproteína IgM que de IgG, siendo excepcional la aparición de una paraproteína doble en este tipo de desordenes. El porcentaje de este grupo dentro de la serie total se correlaciona con los descritos en amplias series ( 106 ).

De los 9 pacientes afectados de desorden linfoproliferativo en 2 pacientes se demostró la existencia de un L.L.D. - con paraproteína IgM tipo K en 1 caso y en otro caso paraproteína IgG tipo K.

La albúmina sérica, creatinina y aclaramiento de creatinina se encontraron dentro de los límites normales en los 9 pacientes estudiados.

El calcio sérico fué así mismo normal.

El sodio sérico se encontró dentro de los límites normales en 6 pacientes ( 66,7% ) y descendido en 3 pacientes --- ( 33,3% ).

El cloro sérico se encontró normal en 8 enfermos -  
( 88,9% ) y elevado en 1 paciente ( 11,1% ).

El bicarbonato sérico fué normal en los 9 pacientes  
estudiados.

El A-Gap calculado se halló descendido en 4 pacien -  
tes ( casos números 85,86,87 y 89 ). En 3 de estos enfermos -  
existía un sodio sérico bajo ( casos números 85,86 y 87 ) con  
valores de 134, 132 y 130 mEq/l, respectivamente. El caso núme  
ro 89 presentó un sodio sérico normal de 139 mEq/l y un cloro  
sérico elevado de 107 mEq/l. Estos 4 pacientes en los que se -  
objetivó un descenso del A-Gap presentaban los niveles de inmu  
noglobulina monoclonal más elevados del grupo. Por todo esto,  
el descenso del A-Gap calculado en los pacientes con síndrome  
linfoproliferativo y gammapatia monoclonal se correlacionó con  
la tasa más elevada de paraproteína monoclonal y está a su vez  
con el descenso del sodio sérico y con el ascenso del cloro -  
plasmático al igual que ocurrió en el grupo de pacientes con -  
Mieloma Múltiple IgA y macroglobulinemia de W.,.

#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.-

##### 1) EN LA AMILOIDOSIS PRIMARIA.-

De la serie total de enfermos con gammapatia monoclo  
nal ( 110 pacientes ), en 2, se demostró la existencia de una  
amiloidosis primaria ( casos números 90 y 91 ).

En el caso número 90 presentó un amiloidosis primaria con paraproteína IgG tipo  $\lambda$  y el caso número 91 presentó un amiloidosis primaria con paraproteína IgG tipo K. Actualmente, se considera a la amiloidosis primaria no asociada a Mieloma Múltiple como una discrasia de células plasmáticas, dato confirmado y descrito ampliamente en la literatura (106).

En ninguno de estos 2 pacientes, se objetivó la presencia de lesiones osteolíticas que justificasen el diagnóstico de Mieloma Múltiple con amiloidosis, por lo que hemos de considerar que ambos pacientes eran portadores de una amiloidosis primaria sin Mieloma de acuerdo con la clasificación actual de Osserman.

Ambos pacientes presentaron insuficiencia renal con síndrome nefrótico por infiltración amiloide del parenquima renal.

En ambos pacientes se objetivó hipoalbuminemia, hipocalcemia, aclaramiento de creatinina inferior a 50 c.c./m, hiponatremia y acidosis metabólica. Todos estos datos bioquímicos se interpretaron como secundarios al cuadro de insuficiencia renal que presentaron.

El A-Gap calculado fue de 10mEq/l. en el caso número 90, dato que relacionamos con el nivel de IgG en este caso que fue de 2.244 mgr/dl a pesar de presentar acidosis metabólica -- (bicarbonato 18 mEq/l).

El caso número 91 presentó un A-Gap normal de 11 mEq/l a pesar de la tasa sérica de IgG en este caso que fue de 2.300, lo que se relaciona con la existencia de una acidosis metabólica con mayor descenso de bicarbonato sérico (16 mEq/l).

A pesar de existir en este caso, acidosis metabólica de origen renal, el A-Gap calculado fué normal cuando lo lógico hubiese sido encontrarse un A-Gap elevado. La normalización del A-Gap, en este caso la relacionamos con la presencia de la paraproteína monoclonal.

#### X.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

##### j) EN LAS GAMMAPATIAS MONOCLONALES SECUNDARIAS A NEOPLASIAS NO RETICULARES.

De la serie total de enfermos afectados de gammapatia monoclonal ( 110 pacientes ) , en 7 pacientes se demostró la existencia de una paraproteína en el suero secundaria a la existencia de una neoplasia reticular ( 6,3% ). De estos 7 pacientes en 4 se demostró la existencia de un carcinoma hepatocelular ( casos números 92,93,94 y 95 ). En 3 pacientes se demostró la existencia de un carcinoma broncopulmonar ( casos números 96,97 y 98 ). En la serie de Osserman y cols ( 106 ). De 806 pacientes con gammapatia monoclonal en 128 ( 15,8% ) se objetivó una neoplasia no reticular, de estos, 1 paciente presentó un carcinoma hepatocelular y 8 pacientes presentaron carcinoma broncopulmonar.

De los 4 pacientes afectados de carcinoma hepatocelular, todos ellos presentaron descenso de la albúmina sérica. Este hallazgo puede justificarse plenamente por el hecho de que todos estos enfermos presentaban insuficiencia hepatocelular y además, en 2 pacientes ( casos nº 92 y 93 ) existía una cirrosis macronodular de fondo.

El calcio sérico se encontró elevado en 2 pacientes ( casos números 92 y 94 ). Ambos pacientes presentaban metástasis óseas osteolíticas múltiples en el estudio radiológico óseo.

La creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina fué normal en los cuatro pacientes.

El sodio sérico se halló descendido en 2 pacientes ( casos números 92 y 93 ). Estos 2 pacientes eran portadores de cirrosis hepática macronodular, en estadio clínico de descompensación hídrica con hipotremia dilucional e insuficiencia hepatocelular severa.

El sodio sérico se encontró normal en otros 2 pacientes ( casos números 94 y 95 ).

El cloro sérico y el bicarbonato se encontraron normales en los 4 pacientes de este grupo.

El A- Gap calculado se halló descendido en 2 pacientes ( 50% ) ( casos números 92 y 93 ), con un valor medio de - 5 mEq/l. El A-Gap calculado se halló normal en 2 pacientes ( 50% ) ( casos números 94 y 95 ), con un valor medio de 12 mEq/l.

Estos 4 pacientes afectados de carcinoma hepatocelular presentaron una paraproteína monoclonal IgG K en 2 casos y en los otros 2 se objetivó una paraproteína monoclonal IgA K.

Es de reseñar, que en los pacientes con gammapatia monoclonal IgA tipo K, no se evidenció cirrosis hepática ni antecedentes etílicos valorables, en discordancia con lo publicado en la literatura que parece correlacionar la aparición de paraproteína IgA, en los pacientes con antecedentes etílicos marcados (135) ( 136 ). Los dos pacientes con carcinoma hepatocelular y paraproteína IgG tipo K, presentaban ambos una cirrosis hepática - macronodular de fondo ( casos números 92 y 93 ).

Ninguno de los 4 pacientes de este grupo presentaba infiltración ósea plasmocitaria ni Mieloma Múltiple.

De los 7 pacientes con gammapatia monoclonal secundaria a neoplasia no reticular, en 3 pacientes ( casos números - 96,97 y 98 ), se demostró la existencia de un carcinoma bronco pulmonar.

El caso número 96, presentó un carcinoma de células en avena asociado a una paraproteína monoclonal IgA tipo K. En este paciente se objetivó albúmina sérica, calcio, creatinina, y aclaramiento de creatinina dentro de los límites normales. - Presentaba una hiponatremia de 126 mEq/l, con hipernatriuria, normotensión, función renal normal, estudio de función supra - renal normal, ausencia de edemas e hiperosmolaridad urinaria. Estos hallazgos son compatibles con la existencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hallazgo que ha sido descrito ampliamente en los enfermos con carcinoma broncopulmonar de células de avena ( 137 ). Este paciente presentaba un descenso del A-Gap quizás en relación con la hiponatremia severa.



El caso número 97, presentaba un adenocarcinoma bronquial asociado a una paraproteína IgA tipo K. Los niveles de - albúmina, calcio, creatinina, aclaramiento de creatinina, sodio, cloro y bicarbonato sérico, fueron normales. El A-Gap calculado fué de 18 mEq/l.

El caso número 98 presentaba un carcinoma epidermoide con paraproteína IgA tipo  $\lambda$ . En este paciente los niveles - de albúmina, calcio, creatinina, aclaramiento de creatinina, sodio, cloro, bicarbonato sérico y A-Gap calculado se encontraron dentro de los límites normales,

En ninguno de estos 3 pacientes se objetivó infiltración linfoplasmocitaria de la médula ósea ni evidencia de Mieloma Múltiple.

#### X.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

##### k) EN LAS GAMMAPATIAS MONOCLONALES DE SIGNIFICACION DESCONOCIDA.-

De la serie total de enfermos con gammapatia monoclonal ( 110 pacientes), en 12 se demostró la existencia de una - gammapatia monoclonal de significación desconocida ( 10,8% ) . De estos 12 pacientes en 5, se demostró la existencia de una - paraproteína IgA, en 7 pacientes se demostró la existencia de una paraproteína IgG.

El porcentaje global es similar al de otras amplias - series de estudio ( 82 ).

En estos 12 pacientes todos los parámetros bioquímicos, fueron normales, excepto el sodio sérico que se halló descendido en 4 enfermos con gammapatía monoclonal de significación desconocida IgG ( 57,1% ) y en 2 pacientes con gammapatía monoclonal de significación desconocida IgA. El valor medio hallado para el sodio sérico en el grupo total de 12 pacientes - fué de  $133,16 \pm 3,68$  ( T-6,41 ) (  $P < 0,0005$  ).

El cloro sérico se halló elevado en 5 pacientes del grupo total de 12. El valor medio hallado para el cloro sérico fué de  $103,83 \pm 3,21$  mEq/l ( T+2,51 ) (  $P > 0,0125$  ).

El bicarbonato sérico se encontró normal. El valor medio hallado para el bicarbonato sérico fué de  $23,66 \pm 0,88$  mEq/L ( T+0,65 ) (  $P > 0,25$  ).

En los 12 pacientes de este grupo se objetivó un descenso del A-Gap ( 100% ). El valor medio hallado para el A-Gap en los 12 pacientes afectados de gammapatía monoclonal de significación desconocida fué de  $5,66 \pm 1,55$  mEq/L ( T-15,20 ) (  $P < 0,0005$  ).

El grado de correlación entre el sodio sérico y el A-Gap calculado fué de + 0,39.

El grado de correlación entre la IgG y el A-Gap calculado fué de ( -0,72 ).

El grado de correlación entre la IgA y el A-Gap calculado fué de ( -0,48 ).

El hallazgo del descenso del A-Gap en los enfermos -  
afectos de gammapatia monoclonal de significación desconocida,  
ha sido descrito recientemente en la literatura ( 13 ). El des-  
censo del A-Gap en este grupo de 12 pacientes se presentó en -  
todos ellos con valor estadísticamente significativo. De la -  
misma manera, el descenso del sodio sérico también fué estadís-  
ticamente significativo. El descenso del A-Gap se correlacionó  
con la tasa de paraproteína presente en el suero.

XI.- C O N C L U S I O N E S .-

## **XI.- CONCLUSIONES.**

- 1) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG e IgA, se objetivó un descenso del A-Gap, estadísticamente significativo.
- 2) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG, el descenso del A-Gap, se correlacionó directamente con la disminución del sodio sérico. No encontramos correlación entre el descenso del A-Gap y los niveles de cloro y bicarbonato.
- 3) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG, el descenso del A-Gap se correlacionó directamente con el nivel elevado de paraproteína IgG en el suero.
- 4) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG, existía una correlación directa entre los niveles de IgG y el descenso del sodio sérico.

- 5) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgG, en los que no se objetivó descenso del A-Gap, todos ellos presentaban insuficiencia renal con acidosis metabólica concomitante.
- 6) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgA, existía una correlación directa entre los niveles de IgA y el descenso del sodio sérico.
- 7) En el grupo de pacientes afectados de Mieloma Múltiple IgA, el descenso del A-Gap se correlacionó directamente con el nivel elevado de paraproteína IgA en el suero.
- 8) En el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia de W., se objetivó un descenso del A-Gap estadísticamente significativo.
- 9) En el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia de W., el descenso del A-Gap se correlacionó directamente con el descenso del sodio sérico y con la elevación del cloro.

- 10) En el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia de W., el descenso del A-Gap se correlacionó directamente con el nivel elevado de paraproteína IgM del suero.
- 11) En el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia de W., existía una correlación directa entre los niveles elevados de paraproteína IgM del suero y el descenso del sodio sérico.
- 12) En el grupo de pacientes afectados de macroglobulinemia de W., existía una correlación directa entre los niveles elevados de paraproteína IgM en el suero y la elevación del cloro sérico.
- 13) En el grupo de pacientes afectados de gammapatía monoclonal de significación desconocida, se objetivó un descenso del A-Gap estadísticamente significativo.

14) En el grupo de pacientes afectados de gammapatia monoclonal de significación desconocida, el descenso del A-Gap no se correlacionó con el descenso del sodio sérico.

15) En el grupo de pacientes afectados de gammapatia monoclonal de significación desconocida, existía una correlación directa entre los niveles elevados de paraproteína IgG y el descenso del A-Gap.

16) En el grupo de pacientes con gammapatia monoclonal de significación desconocida no existía una correlación entre los niveles elevados de paraproteína IgA y el descenso del A-Gap.

17) Deducimos, que el estudio del A-Gap debe ser utilizado como método de Screening diagnóstico ante la sospecha de gammapatia monoclonal.



XII.- BIBLIOGRAFIA.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Van Leenwen AM: Net cation equivalency ( base binding power ) of the plasma proteins. Acta Med. Scand ( Suppl ) 422: 1-212, 1.964.
- 2) Frick PG; Schid JR, Kistler HJ, et al: Hyponatremia associated with hyperproteinemia in multiple myeloma. Helv. Med. Acta. 33: 317-329, 1.967.
- 3) Emmett, ME. and Narins RG: Clinical use of the anion Gap. Medicine 56: 38-53, 1.977.
- 4) Murray, T, Long, W. and Narins, RG: Multiple myeloma and the anion Gap. N. Engl. J. Med. 292: 574, 1.975.
- 5) Gamble, JL: Chemical Anatomy, Physiology and pathology of Extracellular Fluid: A Lecture Syllabus 6th. Ed, Harvard University Press Cambridge, Mass, p. 131, 1.960.
- 6) Vader, HL, and Vink, C.L.J.: The influence of viscosity on dilution methods: Its problems on the determination of serum sodium. Clin. Chin. Acta, 65: 379, 1.975.
- 7) Walser, M. and Rahill, W.J.: Renal tubular reabsorption of bromide compared with chloride. Clin. Sci. 30:191, 1.966.
- 8) Driscoll, J.L. and Martin, H.F.: Detection of bromism by an automated chloride method. Clin. Chem. 12: 314, 1.966.

- 9) Blume, R.S., Mac Lowry, J.D. and wolff, S.M.; Limitations of the chloride determination in the diagnosis of bromism. N. Engl. J. Med. 279: 593, 1.968.
  
- 10) Witte, D.L., Rodgers, J.L. and Barrett, D.A. II: The anion Gap: Its use in quality control. Clin. Chem., 22:643, 1.976.
  
- 11) Frohlich, J. Adam, W., Golbey, M.J. et al: Decreased anion Gap associated with monoclonal and pseudomonoclonal gammopathy. Can. Med. Assoc. J., 114: 231, 1.976.
  
- 12) Mikulski S.M.: Anion Gap and myeloma ( letter ), N. Engl. J. Med, 294: 111-112, 1.976.
  
- 13) Michael J. Schnur, M.D. Gerald B., Appel, M.D., George Karp, M.D., and Elliott P. Osserman, M.D. The anion Gap in Asymptomatic Plasma Cell Dyscrasias. Annals of Internal Medicine 86: 304-305, 1.977.
  
- 14) Nordes, J.P. Swartz, R. and Arky, R.A.: Extreme hypermagnesemia as a cause of refractory hypotension. Ann. Intern. Med., 83: 657, 1.975.
  
- 15) Porter R.R.: Structural Studies of immunoglobulins. Science. 180: 713, 1.973.
  
- 16) Natvig, J.B. Kunkel H.G.: Immunoglobulins,: Classes, Subclasses, Genetic against variant and idiotypes. Adv. Immunol. - 16: 1, 1.973.

- 17) Shapiro S.S.: Characterization of factor VIII antibodies.  
Ann NY Acad. Sci; 240: 350-360, 1.975.
  
- 18) Macintyre W.: Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine Strongly charged with animal matter. Med. Chir. Sec. 33: 221-232, 1.850.
  
- 19) Bence-Jones H: Papers on chemical pathology: prefaced by the Gulstonian lectures, read of the Royal College of Physicians 1.846. Lancet 2: 88-92, 1.847.
  
- 20) Edelman G.M., Gally J.A.: The nature of Bence-Jones proteins: Chemical similarity to polypeptide chains of myeloma globulins and normal  $\gamma$ -globulins. J. Exp. Med, 116: 207-227, 1962.
  
- 21) Bayne-Jones S., Wilson D.W.: Immunological reactions of Bence-Jones proteins. II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources. Bull Johns Hopkins Hosp 33: 119-125, 1.922.
  
- 22) Korngold L., Lipari R.: Multiple Myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bence-Jones proteins to normal  $\gamma$ -globulin and multiple-myeloma serum proteins Cancer 9: 262-272, 1.956.
  
- 23) Lien F.S., Deutsch H.F., Tischendorf F.W.: Human  $\kappa$ -chain Sequence variations and serologic associations. Immuno chemistry 14: 429-433, 1.977.

- 24) Solomon A., Melanahlin C.L.: Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins. I. Formation and characterization of amino-terminal ( variant ) and carboxyl-terminal ( constant ) halves. J. Biol. Chem. 244: 3393-3404, 1.969.
- 25) Fett J.W. Deutsch H.F.: Primary structure of the  $\mu$ -chain Biochemistry 13: 4102-4114, 1.974.
- 26) Solomon A: Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins N. Engl. J. Med., 294: 17-23: 91-98, 1.976.
- 27) Wang Ac, Fudenberg H.H., Wells J.V. Roelcke D.: A new subgroup of the Kappa chain variable region associated with anti-Pr cold agglutinins ( letter to the editor ). Nature ( new Biol ) 243: 126-128, 1.973.
- 28) Salomon A: Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins XIV. Conformation dependency and molecular localization of Kappa ( K ) and Lambda (  $\lambda$  ) antigenic determinants. Scand. J. Immunol, 5: 685-695, 1.976.
- 29) Enlitz M: A new subgroup of human L-chains of the  $\lambda$ -type: primary structure of Bence-Jones protein DEL. Eur. J. Biochem 50: 49-69, 1.974.
- 30) Putnam F.W., Easley C.W., Lynn L.T., Ritchie. A.E., Phelps R.A.: The heat precipitation of Bence-Jones proteins I. Optimum conditions Arch. Biochem Biophys 83: 115-130, 1.959.

- 31) WV TT, Kabat E.A.: An analysis of the sequences of the variable regions of Bence-Jones and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. J. Exp. -- Med., 132: 211-250, 1.970.
- 32) Capra J.D., Kehol S.M.: Hypervariable regions, idiotype, - and the antibody-combining Site. Adv, Immunology 20: 1-40, 1.975.
- 33) Steinberg A.G.: Globulin polymorphisms in man. Annv. Rev. Genet 3: 25-52, 1.969.
- 34) Tomasi T.B. Jr.: Human immunoglobulin A. N. Engl. J. Med, 279: 1.327-1.330, 1.968.
- 35) De Coteau W.E. The role of secretory IgA in defense of the distal lung. Ann NY Acad Sci, 221: 214-219, 1.974.
- 36) Koshland M.E.: Structure and function of the J. chain. Adv, Immunol, 20: 41-69, 1.975.
- 37) Metzger H.: Structure and function of M macroglobulines. Adv. Immunol 12: 57-116, 1.970.
- 38) Putnam F.W., Florent G., Paul C., Shinoda T., Shimizu A: - Complete aminoacid sequence of the mu heavy chain of a human IgM immunoglobulin. Science 182: 287-291, 1.973.

- 39) Bush S.T., Swedlund H.A., Gleich G.J.: Low molecular weight IgM in human sera. J. Lab clin Med, 73: 194-201, 1969.
- 40) Rowe D.S., Fahey J.L.: A new class of human immunoglobulins. I.A., unique myeloma proteins. J. Exp. Med., 121: 171-184, 1965.
- 41) Dunnette S.L. Gleich G.J., Miller R.D., Kyle R.A.: Measurement of IgD by a double antibody radioimmunoassay: Demonstration of an apparent trimodal distribution of IgD levels in normal human sera. J. Immunol, 119: 1727-1731, 1977.
- 42) Von Boesel J.A., Paul W.E., Terry W.D., Green J.: IgD bearing human lymphocytes, J. Immunol, 109: 648-651, 1972.
- 43) Spiegelberg H.L.: The structure and biology of human IgD. - Immunol Rev, 37: 3-24, 1977.
- 44) Ishizaka, K. Ishizaka T., Hornbrook M.M: Physicochemical - properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with E-globulin antibody. J. Immunol 97: 840-853, 1966.
- 45) Lio A., Waldmann T.A., Strober W.,: Metabolic study of human IgE: evidence for an extravascular catabolic pathway. J. Immunol 120: 1696-1701, 1978.

- 46) Yunginger J.W., Gleich G.J.,: The impact of the discovery of IgE: on the practice of allergy. *Pediatr. Clin North Am.* 22: 3-15, 1975.
- 47) Fahey J.L., Buell D.N., Sox H.C.: Proliferation and differentiation of lymphoid cells: Studies with human cell lines and immunoglobulin synthesis. *Ann Ny Acad. Sci.* 190: 221,- 1971.
- 48) Buxbaum J.N.: The Biosynthesis, assembly, and secretion of immunoglobulins. *Semin. Hematol* 10: 33, 1973.
- 49) Baumal r. others: The regulation of immunoglobulin synthesis and assembly. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 190: 235, 1971.
- 50) Salmon S.E.: Immunoglobulin synthesis and tumor Kinetics of multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 10: 135, 1973.
- 51) Vitetta Es, Uhr J.W.: Cell surface immunoglobulin.9. new - method for the study of synthesis, intracellular transport, and exteriorization in murine splenocytes. *J. Exp. Med.* 139: 1599, 1974.
- 52) Morrison S.L. others: The identification of mouse myeloma cells which have undergone mutations in immunoglobulin - production pag.233 in: *Cellular Selection and Regulation in the Immune Response* Edelman G.M. (editor). Raven Press, 1974.



- 53) Andersen S.B.: Metabolins of human Gamma globulin, Blackwell, 1964.
- 54) Waldmann T.A., Strober W: Metabolism of immunoglobulins - Prog. Allergy 13: 1, 1969.
- 55) Wells J.V., Funderberg H.H.: Metabolism of radio-iodinated IgG in patients with abnormal serum IgG Levels 1. Hypergammaglobulinemia 2. Hipogammaglobulinemia. Clin Exp. Immunol 9: 761, 775, 1971.
- 56) Kunkel H.G.: The "abnormality" of myeloma proteins. Cancer Res. 28: 1351-1353, 1968.
- 57) Krouse R.M.: The search for antidodies with molecular uniformity. Adv. Immunol. 12: 1-56, 1970.
- 58) Potter M.: Myeloma proteins (M-components) with antibody-Like activity. N. Engl. J. Med. 284: 831-838. 1971.
- 59) Seligmann M., Brovet J.C.: Antibody activity of human myeloma globulins. Semin. Hematol. 10-163-177, 1973.
- 60) Osterland C.K., Espinoza L.R.: Biological properties of myeloma proteins. Arch Internal. Med. 135: 32-36, 1975.
- 61) Stone N.J., Frenkel E.P.: The clinical spectrum of light chain myeloma: a study of 35 patients with special reference

to the occurrence of amyloidosis. Am. J. Med. 58: 601-619, 1975.

- 62) Preud'homme J.L., Hurez D, Danon F., Brovet J.C., Seligmann M.: intracytoplasmic and surface-bound immunoglobulins in "nonsecretory" and Bence-Jones myeloma. Clin Exp. Immunol: 25: 428-436, 1976.
- 63) Cawley L.P., Minard B.J., Tourtellotte W.W, Ma B.L., Chelle C.: Immunofixation electrophoretic techniques applied to identification of proteins in serum and cerebrospinal. Clin. Chem. 22: 1262-1268, 1976.
- 64) Ritchie R.F., Smith R.: Immunofixation III. Application to the study of monoclonal proteins. Clin. Chem. 22: 1982-1985, 1976.
- 65) Fahey J.L., McKelvey E.M.: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. J. Immunol. 94: 84-90, 1965.
- 66) Markowitz H., Tschida A.R.: Automated quantitative immunochemical analysis of human immunoglobulins. Clin. Chem. 18: 1364-1367, 1972.
- 67) Perry M.C., Kyle R.A.: The clinical significance of Bence-Jones proteinuria. Mayo Clin. Proc. 50: 234-238, 1975.

- 68) Kyle R.A.: Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo clinic. Proc. 50:29-40, 1975.
- 69) Meyer J.E., Schulz M.D.: " Solitary " myeloma of bone: a - review of 12 cases. Cancer 34: 438-440, 1.974.
- 70) Wiltshaw E.: The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and - myelomatosis. Medicine ( Baltimore ) 55: 217-238, 1.976.
- 71) Kyle R.A., Maldonado J.E., Bayrd E.D.: Plasma Cell Leukemia: report on 17 cases. Arch. Intern. Med., 133: 813-818, 1.974.
- 72) Jancelewicz Z., Takatsuki K., Sugai S., Pruzanski W.: IgD multiple myeloma: review of 117 cases. Arc. Intern. Med. - 135: 87-93, 1.975.
- 73) Creysse R., : Diagnostic value of Bence-Jones protein. In Proteins in Normal and Pathological Urine. Edited by Y Manuel, JP Revillard, H Betuel. Baltimore, University Park - Press, pp 100-110, 1.970.
- 74) McCallister BD, Bayrd ED, Harris EG Jr., Meguckin WF: - Primary macroglobulinemia: review with a report on thirty-one cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. Am J Med 43: 394-434, 1.967.

- 75) Alexanian R.: Monoclonal gammopathy in lymphoma. Arch Intern Med, 135: 62-66, 1.975.
- 76) Lindstrom FD, Williams RC Jr., Theologides A: Urinary light chain excretion in leukaemia and lymphoma. Clin. Exp Immunol 5: 83-90, 1.969.
- 77) Chenais F, Virella G, Young CD, Liu P, Whittle TS Jr: Atypical B cell dyscrasia with Bence-Jones proteinuria and intracellular retention of L-chains. Acta Haematol (Basel) 58: 166-172, 1.977.
- 78) Blach KL, Lee L, Mills JA, Haber E: Gamma heavy chain disease: an expanding clinical and laboratory spectrum. Am J Med. 55: 61-70, 1.973.
- 79) Rambaud JE, Seligmann M: Alpha-chain disease. Clin Gastroenterol 5: 341-358, 1.976.
- 80) Franklin EC: -Chain disease. Arch Intern Med 135: 71-72, - 1.975.
- 81) Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine (Baltimore) 54: 271-229, 1.975.
- 82) Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am J Med 64: 814-826, 1.978.

- 83) Wadenström JG; Diagnosis and Teatment of Multipl Myeloma.  
New York, Grunner & Stratton, 1.970.
- 84) Hobbs JR: Paraproteins, benig or malignant? Br. Med J 3: -  
699-704, 1.967.
- 85) Seligmann M., Basch A: The clinical significance of patho-  
logical immunoglobulins. Proceedings of the Twelfth Congress  
of the International Society of Hematology, New York, pp -  
21-31, 1.968.
- 86) Dammacco F., Waldenstrom J,,: Bence-Jones proteinuria in -  
benign monoclonal gammopathies: incidence and characteris-  
tics, Acta Med Scan 184-403-409, 1.968.
- 87) Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED: idiopathic Bence-Jones -  
proteinuria: a distinct entity? Am J Med 55: 222-226, 1.973.
- 88) Cronstedt J, Carling L, Ostberg H: Idiopathic chain dyscra-  
sia-a new distinct entity? Report of a case. Acta Med Scand  
196: 445-447, 1.974.
- 89) Pruzanski W, Underdown, B. Silver EH, Katz A: Macroglobuli-  
nemia-myeloma double gammopathy: a study of four cases and  
a review of the literature. Am J Med 57: 259-266, 1.974.
- 90) Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD, Halley KE, -  
Salassa RM: Fanconi syndrome in adults: a manifestation of  
a latent form of myeloma, Am J Med 58: 354-364, 1.975.

- 91) Rask-Nielsen R., and Gormsen, H: Spontaneous and induced -  
plasmacell neoplasia in a strain of mice Cancer 4: 387, --  
1.951.
- 92) Rask-Nielsen, R., and Ebbesen, P.: Spontaneous reticular -  
neoplasm in ( CBA x DBA/2 ) F<sub>1</sub> mice, with special emphasis  
on occurrence of plasma cell neoplasms. J. Nat. Cancer Inst.  
43: 553, 1.969.
- 93) Potter, M., and Roberston, C.L.: Development of plasma-cell  
neoplasm in BALB/c mice after intraperitoneal injection of  
paraffin-oil adjuvant, neat killed staphylococcus mixtures.  
J. Nat. Cancer Inst 25: 847, 1.960.
- 94) Potter, M: Plasma cell neoplasia in a single host: a mosaic  
of different protein-producing cell types. J: Exp. Med. 115  
: 339, 1.962.
- 95) Rask-Nielsen: evidence of murine, virus-induced, parapro -  
tein-producing leukemia and its relation to other virus-in  
duced leukemias Nature ( London ) 200: 400, 1.963.
- 96) Potter, M, and Leon M.A., : Three IgA myeloma immunoglobu-  
lins from the BALB/c mouse: precipitation with pneumococcal  
C polysaccharide Science 162: 369, 1.968.
- 97) Potter, M.: Mouse IgA myeloma proteins that polysaccharide  
antigens of enterobacterial origin. Fed. Proc. 29: 85, 1970.

- 98) Osserman, E.F., and Takalsuki, K: Considerations regarding the pathogenesis of the plasmacytic dyscrasias. Scand. J. Haemat, 4 ( Suppl ) : 28, 1.964.
- 99) Osserman, E.F., and Fahey, J.L., Plasma cella dyscrasias: Combined staff clinic. Amer. J. Med. 44: 256, 1.968.
- 100) H.J. Gitelman " An Improved Automated Procedure for the Determination of Calcium in Biological Specimes ". Anal Biochem XVIII 521, 1.967.
- 101) G. Kesslerand, M., Wolfman " An Automated Procedure for the simultaneous Determination of Calcium and Phosphorous ", - Clin, Chem. X; 686-703, 1.964.
- 102) Manuel ATAIO Compucorp 445 Statistician, 1.972.
- 103) Mailand D: Estadistica Medica. Ed. Interamericana 2<sup>a</sup> edicion Mejico, 1.966.
- 104) Viedma J.A.,: Exposicion intuitiva y problemas resueltos de métodos estadísticos. Ed. del Castillo 1<sup>a</sup> Edicion. Madrid, 1.972.
- 105) Documenta Geigy. Tablas Cientificas. Ed. Lab. Geigy, 6<sup>a</sup> Edicion. 147-200, 1.965.

- 106) Takashi Isobe and Elliot F. Osserman: Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: A study of 806 cases, *Am. N. Y. Ac. of Sci.* 190: 507-517, 1.971.
- 107) Martinez-Maldonado M., Yim J., Suki WH, etal: Renal complications in multiple myeloma: pathophy siology and some aspects of clinical management. *J. Chronis. Dis.* 24: 221-237, 1.971.
- 108) Thomas FB, Clausen KP, Greenberger N J: Liver disease in multiple Myeloma, *Arch. Intern. Med.* 132: 195-207, 1.973.
- 109) Bayrd, E.D., Heck, J.F.: Multiple Myeloma: a review of eighty-three proved cases, *J.A.M.A.* 133: 147, 1.947.
- 110) Carson, C.P., Ackerman, L.V., and Malthy, J.D. Plasma cell myeloma. A clinical, pathologic and roentgenologic seview of ninety cases. *Am. J. Pathol.* 25: 849, 1.955.
- 111) Mundy G.R., Raisz, L.G., Cooper, R.A. etal: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulatings factor in Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 291: 1.041, 1.974.
- 112) Galasko C.S.B.: Mechanins of bone distructions in the devel<sup>6</sup>pmente of skeletal metastases. *Nature*, 263: 507, 1.976.
- 113) Love D.F., Williams R.C., jr, Lindstrom F.D. Immunofluorescent studies of the myeloma Kidney with especial reference to lighth cabin disease *Am.J.Med.* 44: 922-933, 1.968.



- 114) Brown M., Battle J.L jr.: The effect of urography on renal function in patients multiple myeloma Can. Med. Assoc. J. - 91: 786-790, 1.964.
- 115) Myers G.H. jr, Witten D.M.: Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma ( editorial ). Am. J. Roentgenol. Radium, ther. Nucl. Med. 113: 583-588, 1.971.
- 116) Bloch, K.J., and Maki, D.G.; Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulins abnormalities. Semin. Hematol. 10: 113, 1.973.
- 117) Arend, W.F. y Adamson, J.W.: Non secretory myeloma immunofluorescent demonstration of paraprotein within bone marrow plasma cells. Cancer, ( Philad), 33: 721, 1.974.
- 118) Delbarre, F., Siguier F., Godean P, Saporta, L., Seligmann M y Hurez D.: La maladie de Kahler a plasmocytes "non excretans" ( a propos de deux observations sans paraproteins serique ni urinaire. Identification de la paraproteina dans les plasmocytes par immunofluorescence ). Ann. Med. Intern. 121: 537, 1.970.
- 119) Hurez D., Pred'homme, J.L., y Seligmann, M.: Intracellular monoclonal immunoglobulin in non secretory human myeloma. - J. Immunol. 104: 263, 1.970.

- 120) Ryckewaert A., Kuntz D. Bonhome J., Preud'homme J.L. Hurez D y Seligmann M: Un cas de myelome non secretant avec de-mineralisation vertebrale diffuse or retention intracellu laire de la globulinemyelomateuse. Rev. Rhum. 36: 621, -- 1.969.
- 121) Gach, J. Simar L. y Salomon j.: Multiple myelome without M-type proteinemia. Deport of a case with immunologic and ultrastructure studies. Amer. j. med. 50: 835, 1.971.
- 122) River G.L., Tewksbury D.A., Fumdenberg H.H.: Non secreto-ry multiple mielome. Blood 40: 204, 1.972.
- 123) Indiveri F., Barabino A., Santoline M.E., y Santoline B.: Non secretory multiple mielome: report of a case. Acta. - Haemat, 51: 302, 1.974.
- 124) Staven P., Froland S., Haugen H.F. y Lis Lerud A.: Non se cretory myelomatosis without intracellular immunoglobulin. Immunofluorescent and ultramicroscopic studies. Scand. J. Haematol, 17: 89, 1.976.
- 125) Azar, H.A., Zarrio, E.C., Pham, T.D. y Yannopoulos, K.,: Non secretory plasma cell myeloma observations on seven cases with electron microscope studies. Amer. J. Clin. Pa thol., 58: 618, 1.972.

- 126) Seligmann, M., Danon, T., Huerz, D. y cols: Alphachain disease: A new Immunoglobulin abnormality. Science, 162: - 1.396, 1.968.
- 127) Lewin, K.J., Kahn, L.B. y Novis B.H.: Primary intestinal lymphoma of "western" and "Mediterranean" type alpha-chain disease and massive plasma cell infiltration. A comparative study of 37 cases. Cancer, 38: 2.511, 1.976.
- 128) Tabbane, S., Tabbane F., Cammoun, M. y cols: Mediterranean lymphomas with alpha heavy chain monoclonal gammopathy. - Cancer, 38: 1.989, 1.976.
- 129) Galian, A., Lecestre, M.J., Scotto J. y cols: Pathological study of alpha-chain disease with special emphasis on evolution. Cancer. 39: 2.081, 1.977.
- 130) Perez Peña, E., Enriquez, L., Martin Santos, J., y cols.: Linfoma Abdominal "tipo mediterraneo", Rev. Clin. Esp. - 118: 447, 1.970.
- 131) Vazquez Rodriguez J.J., Nistal, M., Lopez Serrano, M. y - cols: linfoma mediterraneo y enfermedad de las cadenas pesadas alfa. Rev. Clin. Esp. 124: 551, 1.972.
- 132) Berenger, J. Garrido, G., Sanchez-Cuenca J.M. y cols. Enfermedad de cadena pesada alfa. Contexto clinico patologico e inmunologico de un caso. Med. Clin. 58: 286, 1.972.

- 133) Guardia J., Moragas, A., Pedreira J.D. y cols: Enfermedades de las cadenas pesadas alfa. Rev. Clin. Esp. 127: 923 1,972.
- 134) Herreiras, J., Perez Cano, R., Matilla A. y cols: enfermedades de las cadenas pesadas alfa. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest, 48: 225, 1.976.
- 135) San José, G., Arribas, J.M., Doncel C., Velivia B., y Romero E.: Inmunoglobulinas sericas en las cirrosis hepaticas. Rev. Clin. Esp. 126: 317, 1.972.
- 136) Pirotte J., Ruyters L. y Salmon J. : Ettudes des immunoglobulins seriques dans l'hepatite chronique et le cirrhosis, Acta Gastroent Belg 33: 9, 1.970.
- 137) Bartter, F., and Schwartz, W.B.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Am. J. Med. 42 : 790, 1.967.

#### MODIFICACIONES DEL A- GAP EN ENFERMOS CON GAMMAPATIA MONOCLONAL

En la presente Tesis Doctoral se estudian 110 enfermos con Gamma patia Monoclonal, de los cuales 69 fueron Mielomas, 10 Macroglobulinemias de W, 1 enfermedad de cadena pesada  $\alpha$ , 2 Amiloidosis primaria, 7 Leucosis Linfoide Crónica, 2 Linfomas Linfociticos Difusos pobremente diferenciados, 4 Carcinomas hepatocelulares, 3 carcinomas Broncopulmonares y 12 Gammapatias Monoclonales de significación desconocida,

En todos ellos se analizan de forma sistemática niveles de Albúmina sérica, calcio sérico, creatinina y Aclaramiento de creatinina, cuantificación de las inmunoglobulinas séricas, Sodio, Cloro y Bicarbonato plasmáticos. En todos ellos, asimismo, fué calculado el Anión - Gap

En el grupo de enfermos con Mieloma Múltiple, se objetivó un descenso del A- GaP estadísticamente significativo ( $P < 0.0005$ ). Asimismo, en el grupo de enfermos con Macroglobulinemia de W. y en el grupo de enfermos con Gammapatia Monoclonal de significación desconocida se objetivó un descenso del A- GaP estadísticamente significativo - ( $P < 0.0005$ ). En el Mieloma IgG el descenso del A- GaP se correlacionó con la disminución del Sodio sérico y no se halló grado de correlación con los niveles plasmáticos de Cloro y/o Bicarbonato; de la misma forma, se halló grado de correlación estadísticamente significativo entre la tasa de IgG y el descenso del Sodio sérico, así como, entre la tasa del IgG y el descenso del A-GaP.

En 5 casos de Mieloma IgG, no se objetivó descenso del A-GaP, siendo patente en todos ellos, la existencia de Insuficiencia Renal con Acidosis Metabólica concomitante.

En el Mieloma IgA el descenso del A-GaP se correlacionó con la tasa de IgA; también se halló grado de correlación entre la tasa de IgA y el descenso del Sodio Sérico.

En la Macroglobulinemia de W, encontramos correlación entre el descenso del A-GaP y el descenso del Sodio Sérico, y entre el descenso del A- GaP y la elevación del Cloro Sérico. De la misma forma se halló correlación entre la tasa de IgM y el descenso del A-GaP.

En la Gammapatia Monoclonal de significación desconocida el descenso del A- GaP no se correlacionó con el descenso del Sodio Sérico. No se halló correlación entre la tasa de IgA y el descenso del A-GaP. Por el contrario, si hallamos grado de correlación entre la tasa de IgG y el descenso del A-GaP.

De lo expuesto, podemos deducir, que el cálculo del ANION-GAP debe ser utilizado como método de Screenig, diagnóstico ante la sospecha de Gammapatia Monoclonal.

